

LES GASTRO-ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES CHEZ L'ENFANT

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 20 mai 1965

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

CLAUDE MARCHAL

Interne des Hôpitaux

né le 26 septembre 1934, à Boufarik (Alger)

Examineurs de la Thèse:

MM. N. NEIMANN, *Professeur*, *Président*

P. KISSEL, *Professeur*

G. RAUBER, *Professeur*

M. PIERSON, *Professeur*

} Juges

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1965

LES GASTRO-ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES CHEZ L'ENFANT

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 20 mai 1965

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

CLAUDE MARCHAL

Interne des Hôpitaux

né le 26 septembre 1934, à Boufarik (Alger)



Examineurs de la Thèse:

MM. N. NEIMANN, *Professeur*, *Président*
P. KISSEL, *Professeur*
G. RAUBER, *Professeur*
M. PIERSON, *Professeur*

} Juges

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. A. BEAU

Assesseur: M. J. ROUSSEL

Doyens Honoraires

MM. LUCIEN, PARISOT et P. SIMONIN.

Professeurs Honoraires

MM. JEANDELIZE, SANTENOISE, CHAILLEY-BERT, HAMANT, BINET, MUTEL,
FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN, GUILLEMIN, HOUPERT.

PROFESSEURS

Anatomie	N...
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN.
Chimie biologique	M. WOLFF.
Bactériologie et Parasitologie	M. HELLUY.
Clinique Chirurgicale A	M. CHALNOT.
Clinique Chirurgicale B	M. BODART.
Clinique chirurgicale infantile	M. BEAU.
Clinique Dermato-Syphiligraphique	M. BEUREY.
Clinique gynécologique	M. BERTRAND.
Clinique médicale A	M. HERBEUVAL.
Clinique médicale B	M. KISSEL.
Clinique de Neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de Pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN.
Clinique obstétricale	M. HARTEMANN J.
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS.
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD.
Clinique Rhumatologique	M. LOUYOT.
Clinique Stomatologique	M. GOSSEREZ.
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. LAMY.
Clinique des voies urinaires	N...
Clinique de Neuro-chirurgie	M. LEPOIRE.
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL.
Embryologie	M. DOLLANDER.
Histologie	M. LEGAIT.
Hydrologie thérapeutique et pharmacologie ..	M. LAMARCHE.
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT.
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN.
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD.
Pathologie médicale	N.
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL.
Physique	M. BURG.
Thérapeutique	M. FAIVRE.
Sémiologie chirurgicale	M. SOMMELET.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

MM. HARTEMANN Pierre, de LAVERGNE, BREHANT, DUREUX, RAUBER.

PROFESSEURS SANS CHAÎRE

MM. CORDIER, RICHON, GROSS.

AGRÉGÉS PÉRENNISÉS

Médecine	M. LARCAN.
Obstétrique	M. RIBON.

MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	M. CAYOTTE.
Carcinologie	M. CHARDOT.
Chimie	M. PAYSANT.
Chimie	M. NABET.
Hématologie	M. STREIFF.
Histologie	M. GRIGNON.
Hygiène	M. DEBRY.
Hygiène	M. FOLIGUET.
Pathologie expérimentale	M. LACOSTE.
Pharmacologie	N...
Physique	M. MARTIN.
Physiologie	M. BOULANGÉ.
Physiologie	M. BOUVEROT.
Physiologie	M. BOURA.
Bactériologie	M. BURDIN.
Electroradiologie	M. ANTOINE.
Electroradiologie	Mme TREHEUX.
Pédiatrie et puériculture	M. PIERSON.
Pédiatrie et puériculture	M. MANCIAUX.
Médecine	M. SCHMITT.
Neurologie et psychiatrie	M. TRIDON.
Maladies infectieuses	N...
Médecine légale	M. de REN.
Médecine et thérapeutique.....	M. GRILLIAT.
Médecine et thérapeutique.....	M. BABEAU.
Médecine et thérapeutique	M. CUNY.
Médecine et thérapeutique	M. GAUCHER.
Médecine et thérapeutique	M. GILGENKRANTZ.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chirurgie	M. BENICHOUX.
Chirurgie	M. MICHON J.
Chirurgie	M. GROSIDIER.
Chirurgie	M. PREVOT.
Chirurgie	M. VICHARD.
Chirurgie	M. FRISCH.
Médecine	M. HURIET.
Médecine légale et médecine du travail	M. PERNOT.
Neurologie et psychiatrie	M. LAXENAIRE.
Ophthalmologie	M. ALGAN.
Oto-Rhino-Laryngologie	M. WAYOFF.
Urologie	M. GUILLEMIN.

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie	M. ARNULF.
Chirurgie	M. ANDRÉ.

Secrétaire: M. SEUROT.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT

*Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes
Condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la
morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes
devoirs envers les malades, mes confrères et la société.*

A notre Maître et Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR N. NEIMANN
Professeur de Clinique de Pédiatrie et Puériculture

*La souffrance de l'enfant est la plus
cruelle et il n'est possible de la soulager
qu'en la partageant. Mais vous nous avez
appris à connaître et à aimer l'enfant
qui souffre, et nous avons ainsi passé,
dans votre service, les plus belles années
de notre vie.*

*Ce travail, que vous nous avez confié,
ne représente qu'un faible témoignage de
la reconnaissance que nous vous devons.*

A nos Juges

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. KISSEL

Professeur de Clinique Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Si nous éprouvons quelque fierté, c'est bien celle d'avoir été votre interne. Comme tous vos élèves, vous nous avez profondément marqué.

Les secours que vous nous avez prodigués dans des heures sombres ont encore augmenté notre dette.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. RAUBER

Professeur à titre personnel

Encore une fois nous avons recours à vous et nous en éprouvons quelque confusion. Mais c'est pour nous une joie réelle que de vous voir siéger parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PIERSON

Maitre de Conférences Agrégé
de Pédiatrie et Puériculture

Vous êtes notre Maître et notre guide. Ce sont vos ambassades qui ont permis la réalisation de ce travail.

Ce sont vos encouragements qui ont su réanimer un enthousiasme parfois défaillant.

Nous remercions tous ceux qui nous ont permis de réaliser ce travail par leur aide et par leurs conseils :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BURG

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARTIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAYSANT

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROYER

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Ont participé à ce travail :

MADAME LE DOCTEUR GEORGES

MADAME LE DOCTEUR SCHAACK

MADAME WATELET

Nous les en remercions vivement.

A tous les enfants de la Clinique de Pédiatrie et Puériculture et en particulier à Michel C...

A la mémoire de ma Mère

A mon Père

LE PROFESSEUR J.-G. MARCHAL

Professeur de Microbiologie à la Faculté de Pharmacie

Nous lui devons notre vocation médicale. Il nous a donné le goût de chercher. Grâce à lui, et à son laboratoire, nous avons pu mener à bien ce travail.

A ma Femme

Elle a su à la fois m'aider et me supporter.

A ma Sœur MADAME Ph. RECEVEUR

Elle a eu la grande patience nécessaire à l'immuno-précipitation. Ce travail est aussi le sien.

A la mémoire de MONSIEUR J. RAUX

Directeur Honoraire de l'Ecole de Brasserie de Nancy

INTRODUCTION

L'existence d'une hypoprotéïnémie par excrétion de protéines plasmatiques dans le tube digestif a été pour la première fois clairement démontrée en 1957 par CITRIN (112). Mais c'est en 1959, à la suite de GORDON (251) et de SCHWARTZ et JARNUM (524), que furent isolées les « protein-losing gastroenteropathies » ou « gastro-entéropathies exsudatives ».

Depuis 1959, avec le perfectionnement des techniques, les travaux se sont multipliés. En août 1961, un symposium international a lieu à Paris, dans le Service du Professeur CATTAN. Il réunit les différents groupes de chercheurs qui se sont intéressés aux « rapports entre le tractus gastro-intestinal et les protéines du plasma » (474). En 1962, Stig JARNUM (317) fait paraître sa thèse « Protein-losing gastroenteropathy », dans laquelle sont résumées les recherches de l'école danoise. La même année, NUSSLE, BARANDUN et coll. (446) dédient au Professeur FANCONI un important travail sur la « Déperdition intestinale de protéines plasmatiques chez l'enfant ».

Ainsi s'est imposée une nouvelle conception du rôle du tube digestif dans le métabolisme des protides, avec la notion d'un échange à double courant des protéines au niveau de sa paroi.

Organe d'absorption par rapport au milieu extérieur, l'intestin est, aussi, organe excréteur vis-à-vis de l'organisme. Il intervient ainsi à deux titres dans le métabolisme des protéines : d'une part, il absorbe les substances azotées

fournies par la ration alimentaire et, d'autre part, il excrète dans sa lumière les protéines d'origine endogène. Mais les protéines ainsi excrétées sont dégradées dans la lumière digestive puis réabsorbées au même titre que les protéines alimentaires. C'est cette réabsorption consécutive à l'excrétion qui explique pourquoi il a fallu attendre si longtemps pour découvrir les protéines du plasma dans le tube digestif à l'état normal comme en pathologie.

A l'état normal, il existe des protéines plasmatiques dans le tube digestif et ceci permet de faire jouer au tractus gastro-intestinal un rôle dans le catabolisme physiologique de ces protéines.

En pathologie, on peut démontrer, dans des affections très diverses, l'existence d'une importante déperdition de protéines du plasma dans le tube digestif. Ceci représente les « gastro-entéropathies exsudatives » qui réalisent le tableau de l'ancienne « hypoprotéïnémie idiopathique », ou se manifestent au cours de différentes affections digestives, circulatoires ou rénales.

PREMIÈRE PARTIE

Les protéines du plasma et leur métabolisme

CHAPITRE I

LES PROTEINES DU PLASMA

Le plasma contient un ensemble de protéines spécifiques de l'espèce et de l'individu. Leur taux est relativement constant chez l'adulte: de 65 à 75 g/l. Chez le nouveau-né à terme, la protéinémie est plus basse (45 à 70 g/l de sérum). Elle s'élève progressivement avec l'âge et atteint le taux adulte vers la fin de la deuxième année (124).

Plusieurs méthodes permettent de fractionner et d'isoler les différentes protéines plasmatiques. L'électrophorèse sur papier du sérum sanguin représente actuellement la méthode de fractionnement la plus employée en clinique. Elle sépare les protéines du sérum en cinq fractions: l'albumine et 4 groupes de globulines distinguées par leur vitesse de migration. Ce mode de séparation reste très grossier, car les quatre groupes de globulines sont hétérogènes. On peut les dissocier par des méthodes plus fines, telles que la méthode immuno-électrophorétique de Grabar et Williams ou par l'électrophorèse sur gel d'amidon. On a pu ainsi caractériser jusqu'à 75 fractions protidiques différentes dans le sérum humain. La signification et la nature d'une grande partie d'entre elles restent encore obscures. Le tube digestif paraît surtout intervenir dans le métabolisme de l'albumine et des gamma-globulines.

I. — L'albumine

C'est une petite molécule dont le poids est de 70 000. Quantitativement, c'est la protéine la plus importante du sérum sanguin. En électrophorèse sur papier, elle représente 60 à 77 % des protéines sériques (moyenne de 68,9 %). Cette proportion ne varie pas de façon sensible avec le sexe ou avec l'âge (324).

En pathologie, les états d'hyperalbuminémie sont pratiquement inconnus. Par contre, l'hypoalbuminémie est très fréquente et toute hypoprotéinémie globale s'accompagne d'hypoalbuminémie.

On retrouve ce déficit dans les affections hépatiques, dans les déperditions de protéines sériques et dans les états de carence protéique où il représente un index assez sensible de la déplétion protéique de l'organisme (603, 123). Les infections s'accompagnent souvent d'hypoalbuminémie et l'on a voulu voir là un effet de compétition entre synthèse des globulines et de l'albumine: l'hyperglobulinémie, provoquée chez l'animal par une hyperimmunisation, entraîne une hypoalbuminémie. Celle-ci est attribuée à l'hémodilution par BJORNEBOE (74). Mais, pour ROTHSCHILD (504), elle est bien due à une diminution de la synthèse de cette protéine en face de l'hyperglobulinémie. WUHRMANN (625) parle ainsi de « régulation inverse unilatérale » entre les taux de globulines et d'albumine.

L'hypoalbuminémie entraîne des œdèmes qui sont constants pour un taux inférieur à 20 g/l de sérum (466). Par son petit poids moléculaire et sa haute charge électrique relative, l'albumine est en effet responsable de 75 % de la pression oncotique du plasma (255).

A côté de ce rôle dans la pression oncotique du plasma, l'albumine joue encore le rôle d'un « véritable élément de transport différencié » (45). Elle se combine avec de nombreuses substances propres ou étrangères à l'organisme: des hormones, certains métaux, des électrolytes et des substances du métabolisme intermédiaire comme les acides gras. Parmi les substances étrangères à l'organisme qui se fixent

sur l'albumine, citons des médicaments et des colorants. Ces propriétés de combinaison ont été largement utilisées pour étudier le métabolisme de l'albumine. Néanmoins, l'œdème représente le seul signe clinique de l'analbuminémie de BENNHOLD (43, 39, 537, 625, 427, 230), affection héréditaire exceptionnelle dans laquelle le taux albuminique est inférieur à 0,1 g/l de sérum (252). Une autre affection héréditaire, décelée par l'électrophorèse sur papier, et connue sous le nom « d'albumine double » (395, 391, 624, 418), ne s'accompagne d'aucun symptôme.

La synthèse de l'albumine a lieu dans les hépatocytes, comme le prouve sa diminution au cours des cirrhoses hépatiques et comme l'ont confirmé les expériences de MILLER (421, 422). Son taux est de l'ordre de 18 g par jour chez l'homme adulte (171). Il serait légèrement inférieur chez la femme (556). En cas de demande accrue, comme dans les expériences de plasmaphérèse chez l'homme (4, 580), la synthèse s'accroît et peut atteindre au maximum le double de la synthèse normale (171). Ces capacités dépendent de l'apport azoté et le chien développe après plasmaphérèse une hypoprotéinémie stable si l'apport azoté est limité, tandis qu'en régime hyperprotidique optimum, il est capable de synthétiser 1 g de protéines sériques par kg de poids et par jour.

Quant au mécanisme de régulation de la synthèse d'albumine, il serait sous la dépendance, non du taux plasmatique d'albumine, mais de celui de la pression oncotique du plasma. Ce fait est vérifié par les expériences de perfusion avec des liquides macromoléculaires comme les solutions de Dextran (503, 426): dans la demi-heure suivant la perfusion, il existe une chute du taux des protéines sériques, avec retour progressif à la normale sur une semaine. L'effet de ces perfusions est cependant plus complexe qu'une simple action sur la synthèse.

II. — Les gamma-globulines

Originellement, ce sont les protéines migrant le plus lentement à l'électrophorèse. Mais, actuellement, il faut étu-

dier, sous ce titre, le groupe des immuno-globulines (284) qui comprend les vraies gamma-globulines de l'électrophorèse sur papier et un groupe de protéines migrant entre les bêta-1 et les gamma, d'où leur qualificatif de bêta-2 ou de gamma-1.

Ces protéines sont très dissemblables par leurs caractères chimiques et physiques mais elles ont en commun la propriété d'être le support des anticorps.

On peut en effet distinguer par les méthodes immuno-électriques et par l'ultracentrifugation, 4 fractions dont 3 principales (233):

La plus importante quantitativement est la gamma-2 globuline (70 à 75 % des immuno-globulines chez l'adulte). Sa constante de sédimentation en ultracentrifugation est de 7 unités Svedberg (7S gamma-2). Son poids moléculaire est de 165 000.

On trouve ensuite en immunoélectrophorèse la bêta-2 macroglobuline (3 à 10 % des immuno-globulines). Son poids moléculaire est de 1 000 000 et sa constante de sédimentation de 19 unités Svedberg; aussi la dénomme-t-on la ^{19}S gamma-1.

La troisième immuno-globuline est représentée par la bêta-2A globuline. Avec un poids moléculaire de 165 000 et une constante de sédimentation de 7 unités Svedberg (7S gamma-1), elle représente 15 à 25 % des immuno-globulines.

Ajoutons enfin la 3S gamma (en ultracentrifugation) dont le poids moléculaire est de 25 000 et le taux de 1 % des gamma-globulines.

Il est important de différencier les immuno-globulines, car les anticorps se distribuent entre ces différentes fractions. Les anticorps antibactériens et antitoxiques sont, pour la plupart, dans les 7S gamma-2. Quelques-uns sont compris dans les ^{19}S gamma-1, en particulier les agglutinines antityphiques-O et surtout les iso-agglutinines régu-

lières anti-A et anti-B. Ceci explique que leurs titres ne varient pas parallèlement à celui des gamma-globulines (540).

Chez l'enfant, il existe des variations dans les taux de ces globulines. A la naissance, l'enfant a un taux global de gamma-globulines légèrement supérieur à celui de sa mère (452, 453). Mais, à l'âge de un mois, les gamma-globulines ne sont plus qu'au tiers du taux normal. Il s'établit ensuite une progression lente et stable de ce taux jusqu'à l'âge de 2 ans. Il se normalise le plus souvent entre le douzième et le dix-huitième mois. Cette évolution est très particulière aux gamma-globulines car, contrairement à la synthèse de la plupart des autres protéines, celle des gamma-globulines est retardée chez le nourrisson (433). Les gamma-globulines présentes à la naissance sont d'origine maternelle et, entre la disparition progressive de ces dernières et l'apparition d'une synthèse suffisante, il existe une hypogammaglobulinémie physiologique du premier âge.

Ceci correspond à l'évolution du taux global des gamma-globulines. Mais, si l'on envisage celle des différentes fractions gammaglobuliniques, on voit que leurs variations au cours du premier âge sont différentes : à la naissance, les ^7S gamma-2 sont à un taux pratiquement normal et il n'y a pratiquement pas de bêta-2 globulines. Ceci peut expliquer la gravité de certaines infections du tout-petit, en particulier à *Escherichia Coli* (232).

Cette dysgammaglobulinémie du nouveau-né s'explique par les modalités de transmission des gamma-globulines d'origine maternelle à travers le placenta (431). Le passage placentaire est sélectif (290, 233) et, si l'on retrouve les différentes protéines maternelles dans le liquide amniotique (551), les études par protéines marquées montrent que, seule, le ^7S gamma-2 passe effectivement la barrière placentaire. Cette barrière ne fonctionne pas comme un simple filtre, car des protéines de plus faible poids moléculaire ne la traversent pas (232, 234).

En pathologie, l'étude des gamma-globulines a pris son essor depuis la description par BRUTON (88, 89) des agammaglobulinémies congénitales. Actuellement, le nombre d'agammaglobulinémies congénitales et acquises est élevé. Précisons que le terme d'agammaglobulinémie est inexact et qu'il faut lui préférer celui d'hypogammaglobulinémie: les « agammaglobulinémiques » sont habituellement capables de produire de très petites quantités d'anticorps après stimulation antigénique (33). Le diagnostic peut être porté quand le taux sérique est inférieur à 0,2 g/l chez l'enfant de moins d'un an (545).

Parmi les hypogammaglobulinémies, il est possible de décrire:

A. — LES HYPOGAMMAGLOBULINÉMIES CONGÉNITALES

Deux formes principales sont à distinguer:

1° L'hypogammaglobulinémie congénitale de type Bruton à hérédité récessive liée au sexe.

2° L'hypogammaglobulinémie congénitale avec aplasie lymphoïde et lymphopénie extrême. Elle correspond à la lymphocytophtisie de Glanzmann (235). Elle est d'hérédité récessive non liée au sexe.

Un certain nombre de cas congénitaux ne paraissent entrer ni dans l'un ni dans l'autre de ces cadres, en particulier certains cas féminins (464).

Il peut être difficile de différencier ces cas congénitaux de l'hypogammaglobulinémie physiologique du nourrisson qui peut, comme les premiers, se caractériser par un syndrome de carence en anticorps apparaissant dans les premiers mois de la vie et se prolonger au cours de la deuxième année de la vie (27).

B. — LES HYPOGAMMAGLOBULINÉMIES ACQUISES

Elles peuvent être secondaires à une lésion des organes lymphoïdes: leucoses lymphatiques, maladie de Hodgkin, thymome (208). Les rapports entre ces lésions et le déficit globulinique ne sont pas simples, car ces affections sont

justement fréquentes au cours des hypogammaglobulinémies primitives (456).

D'autre nature sont les hypogammaglobulinémies secondaires à une déperdition globale de protéines plasmatiques, comme dans la néphrose ou dans l'entéropathie exsudative. Quant aux hypogammaglobulinémies d'origine nutritionnelle, elles sont pratiquement inexistantes (228) et, chez l'animal, le taux protidique du régime n'a pas d'influence sur leur métabolisme (320, 224).

Les hypogammaglobulinémies acquises peuvent aussi être primitives et survenir dans la seconde enfance ou chez l'adulte. Elles peuvent correspondre à des hypogammaglobulinémies congénitales à révélation tardive et auraient une origine génétique (577, 623).

C. — LES HYPOGAMMAGLOBULINÉMIES DISSOCIÉES

En dehors des hypogammaglobulinémies « globales », on décrit des carences dissociées en anticorps, caractérisées par un déficit en ^7S gamma-1 et ^7S gamma-2, mais avec augmentation de la ^{19}S gamma-1. C'est la dysgammaglobulinémie de type I (230). Il existe aussi des carences dissociées avec un taux global normal de gamma-globulines. Le déficit porte alors sur la bêta-2A et la bêta-2M ou sur la seule bêta-2A (215, 373, 599, 58).

Les différentes hypogammaglobulinémies se caractérisent cliniquement par une tendance aux infections récidivantes. Toutes les formes primitives se caractérisent histologiquement par une atteinte du système lympho-plasmocytaire. Dans la maladie de Bruton, les plasmocytes sont absents, mais les organes lymphoïdes contiennent des lymphocytes (246). Dans la lymphocytophtisie, il se surajoute une carence générale en petits lymphocytes, en rapport avec l'alymphoplasie thymique (231). Dans les formes acquises ou atypiques, on peut trouver, en dehors de l'absence de plasmocytes, une hyperplasie réticulaire (587) avec possibilité de splénomégalie (494, 541).

Les tableaux hématologiques et histologiques réalisés par ces affections ont permis de confirmer le lieu de syn-

thèse des gamma-globulines. MILLER (423) avait démontré que le foie ne produisait pas de gamma-globulines et KAPLAN (341) que les antigènes se fixaient sur les cellules du système réticulo-endothélial. Par les méthodes d'immunofluorescence, COONS et LEDUC (128, 382) ont révélé la présence des anticorps dans les plasmocytes et, occasionnellement, dans les cellules lymphocytaires du lapin hyperimmunisé. Le trait commun aux différentes hypogammaglobulinémies congénitales ou acquises et primitives est l'absence de plasmocytes (410). Dans ses études expérimentales d'immunisation, GOOD (247) a montré la corrélation entre la présence de plasmocytes et l'aptitude à former des anticorps. Les études phylogénétiques révèlent l'apparition simultanée des plasmocytes et des gamma-globulines (175). Cependant, le système plasmocytaire ne représente pas le seul lieu de synthèse de ces protéines et il faut faire intervenir plus largement les cellules du système lymphoïde (122). La pauvreté lymphoïde des hypogammaglobulinémiques est en faveur de cette conception plus générale et, si l'on peut établir une relation étroite entre ^{35}S gamma-2 et plasmocytes, elle n'existe plus pour les autres fractions gammaglobuliniques: dans les syndromes de carence en anticorps avec taux global normal de gamma-globulines il y a des plasmocytes (347). Pour GITLIN (233), les ^{35}S gamma-2 sont synthétisées par les cellules lymphocytoïdes décrites dans la macroglobulinémie de Waldenström. Ces cellules sont présentes dans la dysgammaglobulinémie de type I, avec taux élevé de bêta-2 macroglobuline.

La synthèse des gamma-globulines a lieu sous l'action du stimulus antigénique au niveau du système lymphoplasmo-cytaire. Elle est diminuée dans toute lésion congénitale ou acquise de ce système, ainsi que par l'administration de cortisone ou d'A.C.T.H. (310). Selon FINKELSTEIN (186), l'injection de quantités importantes de ^{35}S gamma-2 diminue la synthèse d'anticorps par un mécanisme de type feedback.

CHAPITRE II

CIRCULATION DES PROTEINES DU PLASMA DANS L'ORGANISME

I. — Les protéines plasmatiques dans les secteurs extravasculaires

Le lit vasculaire n'est pas le seul secteur de l'organisme renfermant des protéines plasmatiques.

Quand on injecte à un sujet une dose traceuse d'albumine marquée par ^{131}I , on constate d'abord une baisse très rapide de la radioactivité du plasma. Cette phase représente l'équilibration de la protéine traceuse dans sa répartition entre compartiment intravasculaire et compartiments extravasculaires. Le temps nécessaire pour cet équilibre varie normalement entre 4 et 7 jours (63, 38). La répartition de la sérumalbumine entre secteurs extra- et intravasculaires est voisine de 50 % selon les différents auteurs (559, 220, 117). L'analyse mathématique des courbes de disparition de la protéine traceuse du sang circulant montre la complexité du phénomène d'équilibration entre secteurs intra- et extravasculaires (64, 38). On peut, en effet, retrouver dans cette courbe deux composantes majeures qui montrent l'existence d'au moins deux groupes de compartiments extravasculaires s'équilibrant avec le plasma à des vitesses

différentes. Il est difficile de superposer ces données théoriques à des compartiments anatomiques. Par les méthodes d'immunofluorescence, il est possible de démontrer la présence extravasculaire de grandes quantités de protéines plasmatiques. GITLIN (218) a même pu en retrouver des traces dans certaines cellules, dans des études sur pièces biopsiques ou nécropsiques. ROTHSCHILD (501) injecte de l'albumine ^{131}I à des sujets moribonds et analyse post-mortem la radioactivité dans les différents tissus. La peau et les muscles contiennent la moitié de l'albumine extravasculaire et il faut 4 à 5 jours pour que l'albumine extravasculaire de la peau s'équilibre avec le plasma. Les espaces extravasculaires du foie contiennent moins de 1 % de la masse albuminique.

Le capillaire sanguin normal est donc perméable aux protéines plasmatiques.

II. — Le retour lymphatique des protéines plasmatiques

Cette notion de passage des protéines plasmatiques dans les espaces extravasculaires implique un retour de ces protéines des compartiments extra- au compartiment intravasculaire. Seul JEPSON (325) admet que les capillaires sanguins jouent le rôle majeur dans ce retour des protéines des espaces interstitiels vers le lit vasculaire. En fait, ce rôle est dévolu au système lymphatique.

Les études de WASSERMAN (601) révèlent la présence de petites quantités d'albumine ^{131}I dans le canal thoracique, 7 à 10 minutes après son injection par voie intraveineuse. Les taux augmentent rapidement jusqu'à 7 à 13 heures après l'injection, puis se maintiennent tant qu'il reste de l'albumine marquée en circulation. Cependant, à aucun moment, la concentration de la lymphe n'atteint celle du plasma. ABDON (2), après injection intraveineuse ou intrapéritonéale de protéine marquée, retrouve celle-ci dans la lymphe du canal thoracique. Après drainage de ce canal, la protéine marquée ne passe que très faiblement dans la circulation si elle est injectée en intrapéritonéal.

Une autre preuve du rôle de l'appareil lymphatique dans ce retour protéique est l'augmentation du taux des protéines plasmatiques dans les liquides d'œdème des membres quand il existe un obstacle au drainage lymphatique (572). HOLLANDER (294) étudie ainsi le flux lymphatique des membres dans des œdèmes d'origines diverses, après injection sous-cutanée d'albumine ^{131}I au niveau du pied. Le flux lymphatique est élevé dans les œdèmes de causes cardiaque ou rénale; il est diminué dans le lymphoedème. On peut établir une relation entre la pauvreté ou la richesse en protéines de ces liquides et l'importance du flux lymphatique. Cette méthode est utilisée actuellement pour le diagnostic des œdèmes d'origine lymphatique (571, 372).

Quant au mécanisme du passage des protéines du liquide interstitiel vers les lymphatiques, DRINKER (161) pense qu'il se fait librement, sans intervention d'une membrane semi-perméable. Cependant, la lymphe n'est pas un simple filtrat plasmatique et sa concentration protéique est supérieure à celle du liquide interstitiel. Pour COPE et MOORE (130), la concentration des protéines dans la lymphe s'expliquerait par la réabsorption partielle de l'eau interstitielle dans le capillaire veineux. Celle-ci s'exagère en cas de stase lymphatique (9).

III. — Répartition des différentes protéines plasmatiques entre secteurs intra- et extravasculaires

GITLIN (218) a retrouvé par immunofluorescence de nombreuses protéines plasmatiques dans les liquides interstitiels: albumine, gamma-globuline, sidérophiline, fibrinogène. Toutes ces protéines diffusent continuellement à travers la paroi capillaire (223). Cependant, les liquides interstitiels renferment proportionnellement plus d'albumine (200). ANTONACI (14) trouve les mêmes résultats: le passage extravasculaire des protéines du plasma dépend de leur taux dans le sérum et de leur poids moléculaire. Dans l'ascite expérimentale du chien, l'albumine diffuse trois fois plus rapidement que les globulines (400). Les études por-

tant sur l'homme cirrhotique donne des résultats voisins: les gamma-globulines s'échangent moins facilement que l'albumine (520). Ceci n'empêche pas que la gamma-globuline se répartisse dans les mêmes proportions que l'albumine entre secteurs intra- et extravasculaires (122). Mais, pour les protéines de gros poids moléculaire, telles que les macroglobulines, le pool extravasculaire est bien moins important. Pour COHEN (122), la bêta-2 macroglobuline intravasculaire ne s'équilibre pas avec un pool extravasculaire. GABUZDA (207) trouve 85 % de cette macroglobuline dans le compartiment intravasculaire au cours de la maladie de Waldenström. Pour BARTH (35), 89 % de la bêta-2 macroglobuline et 80 % du fibrinogène sont intravasculaires. Le passage extravasculaire des protéines du plasma dépend donc de leur taille moléculaire, ce qui s'accorde avec la théorie de PAPPENHEIMER (460) de la « diffusion capillaire restreinte ».

CHAPITRE III

LE CATABOLISME DES PROTEINES PLASMATIQUES

I. — La demi-vie biologique des protéines du plasma

Quand on mesure la concentration d'une protéine dans le plasma, on localise un groupe de molécules dans un endroit donné et à un moment donné (223). Mais ces protéines sont en perpétuel mouvement, synthétisées et catabolisées.

Après injection d'une dose traceuse d'une protéine marquée, on peut suivre le catabolisme de la protéine naturelle correspondante dans l'organisme. Après la chute rapide qui correspond à la répartition de la protéine marquée entre les différents secteurs, la courbe de radioactivité plasmatique décroît selon un mode exponentiel. Il est ainsi possible de calculer la demi-vie biologique dans l'organisme de la protéine étudiée. On a pu ainsi calculer les demi-vies des protéines les plus importantes du plasma. Selon WUHRMANN (625), la demi-vie de l'ensemble des protéines plasmatiques est de 10 jours, alors que la moitié des protéines totales de l'organisme est remplacée en 80 jours. Pour BEEKEN (40), la demi-vie de l'albumine, calculée au moyen de l'albumine ^{131}I , est de $15 \pm 1,9$ jours quelle que soit la méthode de calcul utilisée. La demi-vie des gamma-globulines injec-

tées chez les agammaglobulinémiques est de 25 à 30 jours (219). Pour cette protéine, les valeurs données par les différents auteurs varient beaucoup. DIXON (156), en utilisant des méthodes isotopiques donne des demi-vies diminuant avec l'âge: 20,3 jours chez l'enfant et 13,1 jours chez l'adulte. Avec des méthodes immunologiques, WIENER (611) montre que les anticorps maternels Rh ont une demi-vie de 30 jours chez le nouveau-né. Mais nous avons vu que le groupe des gamma-globulines était hétérogène. COHEN (120) retrouve cette hétérogénéité dans leur métabolisme. Les gamma-globulines, fractionnées par chromatographie, ont une demi-vie moyenne de 23 jours. Les ^{35}S gamma-2 étudiées isolément par ANDERSEN (12) ont des demi-vies variant entre 15 et 24 jours. Par contre, la gamma-1 macroglobuline a une demi-vie beaucoup plus courte: 2 à 3 jours pour COHEN (120), 5,1 jours pour BARTH (35). GABUZDA (207) a trouvé des valeurs supérieures pour cette protéine dans la maladie de Waldenström, mais ceci peut être dû à la méthode utilisée.

II. — Lieu du catabolisme des protéines du plasma

A. — LES RAPPORTS

ENTRE LES PROTÉINES DU PLASMA ET LES PROTÉINES TISSULAIRES

On a longtemps pensé que le catabolisme normal des protéines du plasma était représenté par leur conversion en protéines tissulaires. C'est la théorie de « l'équilibre dynamique des protéines de l'organisme » soutenue par MADSEN et WHIPPLE en 1940 (403).

ALBRIGHT et coll. (8), après administration intraveineuse de plasma chez l'homme, ont tenté d'évaluer quantitativement cette conversion par la méthode des bilans. Ils supposaient que les bilans potassique et phosphoré reflétaient le métabolisme des protéines intracellulaires. Par cette méthode, ils montraient que la moitié du plasma perfusé était rapidement convertie en protéines cellulaires.

Ces résultats ne sont plus admis actuellement car les perfusions de plasma modifient les conditions métaboliques et les bilans phosphoré et potassique ne reflètent pas seulement un métabolisme protéique. Cette dernière remarque avait déjà été faite par ALBRIGHT lui-même.

Chez le chien, YUILE (628) perfuse des protéines plasmatiques marquées par le ^{14}C et trouve un transfert de 30 à 40 % de ce carbone dans les protéines tissulaires au bout d'une semaine. Mais ces études ne font aucune discrimination entre protéines intra- ou extracellulaires. Enfin, rappelons que GITLIN (218) a trouvé des protéines du plasma dans les cellules au moyen de l'immunofluorescence.

Depuis, plusieurs séries d'expériences ont montré que les protéines plasmatiques ne représentaient pas un bon matériel de synthèse pour les protéines cellulaires (443, 165). Pour WALTER (598) ce catabolisme n'irait cependant pas jusqu'au stade de l'acide aminé et il existerait des corps intermédiaires entre catabolisme et néo-synthèse protéique.

B. — LES ASPECTS DU CATABOLISME DE L'ALBUMINE

BERSON (64) a montré que la courbe d'excrétion rénale de ^{131}I , après injection intraveineuse d'albumine ^{131}I , permettait de calculer le catabolisme de l'albumine. L'excrétion rénale est directement proportionnelle à l'activité spécifique du plasma et non à celle des liquides extracellulaires ou à celle de l'activité totale de l'organisme. Le catabolisme de cette protéine doit donc avoir lieu dans le plasma, ou dans un compartiment s'équilibrant rapidement avec le plasma. Mc FARLANE (396, 398) admet, de même, un catabolisme des protéines du plasma dans le compartiment vasculaire ou dans un lieu qui ne peut en être séparé par une « barrière de perméabilité ». On trouve des conclusions identiques dans les études mathématiques de LEWALLEN (387) et dans celles de COHEN et FREEMAN (121).

Le pourcentage d'albumine circulante qui est catabolisée dans les 24 heures est constant, quelle que soit la concentration plasmatique de cette protéine, pourvu que le volume

du plasma reste stable (222, 398). REEVE (488) trouve chez le lapin un taux de destruction d'albumine relativement constant par rapport au poids de l'animal, il serait indépendant des variations de la concentration d'albumine dans le plasma. Ceci est en contradiction avec les données précédentes, comme avec les résultats des perfusions d'albumine chez l'homme (612, 316). Selon ces dernières, la quantité absolue d'albumine dégradée dans les 24 heures est bien proportionnelle à la concentration plasmatique d'albumine.

Un autre argument est en faveur d'un catabolisme intravasculaire ou d'une destruction dans un secteur de l'organisme s'équilibrant rapidement avec le plasma, c'est l'existence d'un catabolisme très actif des grosses molécules comme la bêta-2 macroglobuline, dont la distribution est essentiellement intravasculaire.

C. — INTERVENTION DES DIFFÉRENTS VISCÈRES DANS LE CATABOLISME

Le mode catabolique établi, reste à trouver le lieu exact de ce processus. On a successivement incriminé plusieurs organes.

1° *Le foie.*

Ayant préparé in vivo des protéines plasmatiques marquées par le ^{14}C , ROBERTS et KELLEY (492) montrent que ces substances sont utilisées in vitro par le tissu hépatique du rat. GITLIN (227), recherchant l'importance des différents organes dans le catabolisme de l'albumine, trouve que la résection de 40 % de la masse hépatique diminue le catabolisme des protéines du plasma de 50 % chez la souris. L'ablation de différents organes, tels que les reins ou l'intestin, aurait peu d'effet. Le blocage du système réticulo-endothélial par l'injection de thorotrast ou d'encre de chine diminue profondément le catabolisme. Ainsi, cet auteur admet que le système réticulo-endothélial, et surtout le système réticulo-endothélial du foie, représente le lieu majeur

du catabolisme de l'albumine. Mais les résultats obtenus par A.-H. GORDON (248) ont infirmé le rôle du foie et du système réticulo-endothélial. Les préparations d'albumine utilisées par ROBERTS et KELLEY et par GITLIN étaient partiellement dénaturées, et la destruction opérée par le foie et le système réticulo-endothélial ne s'effectuait que sur des molécules protéiques altérées. Une fois ces molécules éliminées, le taux du catabolisme hépatique est très bas et ne peut représenter chez le rat plus 13 à 15 % du catabolisme normal de l'albumine (118). Les expériences sur coupes de tissu (18, 344) ne permettent pas non plus d'assigner au foie un rôle important dans le catabolisme de cette protéine.

2° *Les reins.*

Dans ses expériences, GITLIN (226) trouvait aussi que les reins participaient au catabolisme. SELLERS (529) attribue à ces organes un rôle majeur dans la destruction des protéines du plasma. Le filtrat glomérulaire contient une petite quantité de protéines plasmiques (485). Ainsi, on trouve chez le rat 7,5 mg de protéines sériques dans 100 ml de filtrat glomérulaire. Ces protéines sont ensuite presque complètement réabsorbées par les cellules du tube contourné proximal. C'est au cours de cette réabsorption que les protéines seraient catabolisées. On trouve, en effet, plus d'acides aminés et de polypeptides dans le sang de la veine rénale que dans celui de l'artère (172). Les protéines sont à faible concentration dans le filtrat glomérulaire, mais le volume de ce filtrat est d'environ 150 litres par jour et, chez l'homme, avec une concentration de 60 à 100 mg par litre (585), cette voie peut représenter une source importante de catabolisme. Cependant, les expériences ultérieures (343, 499) ont montré que la néphrectomie bilatérale n'affectait pratiquement pas le catabolisme de l'albumine. Le rein ne peut intervenir, au plus, que pour un taux catabolique de 10 %.

Cette recherche d'un organe responsable du catabolisme est donc longtemps restée décevante. Encore en 1960, une étude d'ARMSTRONG et TARVER (15) ne découvre aucune

destruction significative dans des coupes de tissus incubées avec de l'albumine marquée par le ^{14}C . Le foie, le rein, la rate ne donnent ainsi aucun résultat. Mais, la même année, KATZ et coll. (344), étudiant des coupes de tissus de tous les organes, trouvent enfin une destruction d'albumine et de globulines marquées par le ^{35}S dans des coupes d'intestin grêle.

CHAPITRE IV

LES PROTEINES DU PLASMA ET LE TUBE DIGESTIF

Le passage des protéines dans le tube digestif est un phénomène si dynamique qu'il est difficile à démontrer. Ceci explique sa découverte récente. En effet, la principale fonction du tube digestif dans le métabolisme protéique est de digérer, puis d'absorber les protéines présentes dans sa lumière. Les protéines du plasma excrétées dans le tube digestif subissent donc une digestion puis une réabsorption.

I. — Les protéines dans le tube digestif

A. — ORIGINE ET NATURE DES PROTÉINES DU CHYME

1° *Les protéines de la ration alimentaire.*

L'apport protéique est indispensable à la vie animale et, pour avoir un bilan azoté équilibré, un homme de 70 kg doit absorber par jour 45 g de protéines (617). L'enfant a des besoins proportionnellement supérieurs, dus à la croissance. Chez lui, l'apport protidique est réalisé par le lait, puis par les constituants d'un régime diversifié.

Cet apport protidique doit être quantitativement suffisant mais doit, de plus, être équilibré (603, 326): la ration

protidique doit apporter, simultanément et dans des proportions déterminées, les acides aminés essentiels qui ne peuvent être synthétisés dans l'organisme (210). Ainsi, l'absence de méthionine ou de tryptophane dans les protéines d'un repas-test diminue la rétention azotée (84). Dans des conditions d'équilibre, les besoins protidiques quantitatifs sont nettement inférieurs (438). Les différentes protéines alimentaires n'ont donc pas toutes la même valeur nutritive (610). Les protéines végétales sont déséquilibrées. Le soja, pauvre en méthionine, entraîne une rétention azotée chez l'enfant normal (190); mais, quand il représente le seul apport protéique, il entraîne une carence responsable d'une hypoprotéinémie sévère chez l'enfant atteint de mucoviscidose (533, 188, 189).

2° *Les protéines endogènes.*

Chez des chiens recevant des repas-tests contenant ou ne contenant pas de protéines, NASSET (438) trouve que la composition qualitative en aminoacides des contenus intestinaux change peu. En alimentation non-protéique, l'azote du chyme augmente progressivement dans l'intestin à partir du pylore. NASSET en conclut qu'il existe dans le tube digestif un important apport azoté endogène. Il serait de l'ordre de 50 à 100 g/jour chez l'homme adulte. Il permettrait d'obtenir un chyme ayant une composition relativement constante en aminoacides (439).

Pour GEIGER (211), cet apport endogène serait beaucoup plus bas et, au moins chez le rat, il ne pourrait suppléer à une déficience en aminoacides du régime.

L'origine de ces protéines endogènes est triple.

a) *Les protéines des sécrétions gastro-intestinales.*

Elles sont d'origine salivaire, gastrique, biliaire, pancréatique et intestinale. Selon WILSON (617), le volume total de ces sécrétions est d'environ 7 litres chez l'homme adulte. Avec une concentration protéique de 2 %, ceci représente 140 g de protéines.

Dans les expériences de BORGSTRÖM (80), un repas de 500 ml se dilue dans le duodénum avec 1,5 à 2,5 l de sécrétions digestives.

Les protéines de ces liquides sont représentées par des mucoprotéines et par des enzymes.

b) *Protéines provenant de la desquamation intestinale.*

L'épithélium digestif est en desquamation constante. En étudiant les index mitotiques, LEBLOND (378) trouve que, chez les rats, les cellules de l'épithélium duodéal ont une durée de vie de 1,57 jours. Cette vie est de 1,35 jours pour les cellules épithéliales de l'iléon. Ceci est confirmé chez la souris par les études auto-historadiographiques, et cette desquamation est d'autant plus rapide que l'animal est jeune (385). Ceci correspondrait, chez l'homme, à un apport protéique journalier de 25 g (379). Ce taux est peut-être trop important, car la desquamation est moins rapide chez l'homme que chez le rongeur: Mc DONALD (394) trouve des durées de vie de 5 à 6 jours chez l'homme pour les cellules des épithéliums duodénaux et rectaux. Ces temps sont supérieurs à ceux donnés par BERTALANFFY (67).

c) *Protéines du plasma.*

Nous verrons ultérieurement qu'il est possible de démontrer leur présence aux différents niveaux du tube digestif. On les retrouve dans l'estomac, comme dans l'intestin. Elles sont présentes dans la salive et dans la bile (342, 487).

B. — LA DIGESTION PROTÉIQUE

Toutes les protéines que nous venons d'énumérer, qu'elles soient endogènes ou exogènes, subissent une dégradation enzymatique dans la lumière digestive.

1° *Au niveau de l'estomac.*

Les protéines sont attaquées par la pepsine qui agit en milieu acide et elles gagnent le duodénum après hydrolyse

partielle en gros polypeptides. Chez le nourrisson, la faible acidité du suc gastrique gêne l'action de la pepsine et l'étape gastrique a donc moins d'importance (478).

2° *Au niveau du grêle.*

Les gros polypeptides ainsi que les protéines non dénaturées subissent, quelle que soit leur origine, l'action des enzymes pancréatiques et intestinales. Les enzymes pancréatiques agissent en premier lieu. Dès le duodénum et le jéjunum, elles jouissent d'un pH alcalin optimum qui, pendant toute la période digestive, reste pratiquement constant (80).

Sous l'action d'une entérokinase intestinale, le trypsino-gène sécrété par le pancréas se transforme en trypsine. Cette enzyme agit comme une endopeptidase et active les autres ferments protéolytiques du pancréas. La chymotrypsine agit aussi comme une endopeptidase. Quant aux carboxypeptidases A et B, elles agissent comme des exopeptidases.

Les enzymes intestinales complètent ensuite l'hydrolyse jusqu'au stade d'acides aminés libres.

Au fur et à mesure que le chyme parcourt l'intestin grêle, les concentrations enzymatiques se maintiennent. Ceci plaide en faveur d'une inactivation partielle ou d'une autodigestion des enzymes dans la lumière du grêle. Mais, tout au long de l'intestin, les taux enzymatiques restent suffisants pour permettre une protéolyse active (80).

C. — L'ABSORPTION INTESTINALE

Comme pour l'absorption des hydrates de carbone et des graisses, l'absorption des protéines a surtout lieu dans la première partie du grêle. Le niveau de l'absorption est conditionné par la vitesse de l'hydrolyse qui dépend elle-même du taux des protéases pancréatiques (350).

L'absorption protéique dans le grêle est cependant moins complète que celle des glucides et des lipides. Pour LAVIK (377), comme pour BORGSTRÖM (80), elle n'excéderait pas 80 à 90 %, même dans les parties les plus distales du grêle.

La faible radioactivité fécale, retrouvée après ingestion d'albumine marquée par ^{131}I , serait due à l'effet surajouté d'une protéolyse dans le gros intestin.

Le taux de l'azote fécal chez l'adulte normal est ainsi de 1 à 2 g par jour ; ce qui représente 10 % de l'azote ingéré (125). En régime sans protides (136), il persiste 0,8 à 0,1 g d'azote fécal par jour, il s'agit donc d'azote d'origine endogène.

On admet que la forme normale d'absorption des protides par la cellule intestinale est l'acide aminé. Les L-isomères sont absorbés par un mécanisme actif (214), c'est-à-dire contre un gradient de concentration croissante, avec effet compétitif entre les différents acides aminés. Ceci est admis pour les aminoacides neutres et vraisemblable pour les aminoacides basiques (617). Cependant, pour NEWBY (442), les dipeptides pourraient entrer dans les cellules intestinales sans hydrolyse préalable, les peptidases intestinales étant essentiellement intracellulaires. Ceci expliquerait les différences dans les vitesses d'absorption entre protéines et hydrolysats (136).

Qu'ils parviennent dans la cellule intestinale sous forme libre ou sous forme de dipeptides, les acides aminés peuvent être transformés par les enzymes intracellulaires, subissant des désaminations ou des transaminations, mais la plus grande partie d'entre eux est rapidement transférée vers le foie ou les autres organes par la veine porte.

D. — ABSORPTION DE PROTÉINES SANS DIGESTION PRÉALABLE

Les protéines sont absorbées par l'intestin après digestion enzymatique, mais la paroi intestinale n'est pas toujours totalement imperméable aux protéines entières. Cette absorption serait due à un processus de pinocytose (113).

1° Chez l'animal.

L'imperméabilité de l'intestin aux grosses molécules n'est pas absolue et MURLIN (434) a montré que l'anse jéjunale

du chien était capable d'absorber de petites doses d'insuline intacte. Ce même animal absorberait des protéines plasmatiques homologues, soit entières, soit en grands fragments, ce qui entraînerait chez lui de la diarrhée et des vomissements (152). Cette absorption de grosses molécules est importante dans la période néonatale et elle est variable selon les espèces (269). Pendant les trois premières semaines, le jeune rat est capable d'absorber les gamma-globulines présentes dans le lait maternel; puis cette propriété de l'intestin disparaît (138, 270). Cette absorption est élective car, après ingestion de plasma homologue et hétérologue, le jeune rat absorbe préférentiellement les protéines homologues et, parmi celles-ci, les gamma-globulines (26). Ce processus joue donc un rôle essentiel dans l'immunité de cet animal qui naît avec de très faibles titres d'anticorps maternels; il remplace le passage transplacentaire retrouvé dans d'autres espèces et, en particulier, chez l'homme (270).

Le porcelet et l'agneau nouveau-nés sont aussi capables d'absorber des protéines entières; mais son intestin devient rapidement imperméable à ces grosses molécules. Cette évolution est fonction de l'alimentation et dépend de l'apport en colostrum (380, 381).

2° Chez l'enfant.

On retrouve aussi chez lui cette absorption de protéines non digérées, mais elle est minime et n'intervient pratiquement que dans la période néo-natale et dans certaines circonstances pathologiques.

WILSON et WALZER (616) ont montré que les petites molécules protéiques, telles que l'ovalbumine, traversaient la paroi intestinale. GRUSKAY (262) a étudié quantitativement ce passage par des méthodes immuno-chimiques; il retrouve normalement 0,02 % de l'ovalbumine ingérée dans le sang circulant. Chez l'enfant convalescent de diarrhée, la perméabilité intestinale s'élève et le pourcentage d'absorption passe à 0,10 %.

Le nouveau-né est capable d'absorber de petites quantités d'anticorps contenus dans le colostrum de la mère (83,

429), mais ce phénomène est passager. Pour von MURALT (432), la paroi intestinale du nourrisson normal ne laisse passer aucune des protéines spécifiques présentes dans le lait maternel (263) ou dans le lait de vache (264).

On a étudié le passage intestinal des protéines non dénaturées dans les intolérances alimentaires. Selon BERGER (50), il existe toujours des anticorps antigliadine dans le sang circulant des enfants cœliaques. Ces anticorps disparaissent en régime sans gluten (51). Il est possible de les rechercher par diverses méthodes. HALPERN (271) estime que la technique d'hémagglutination est la plus sensible et la plus spécifique. La recherche des précipitines sur gélose a donné à SVEJCAR (567) plus de 70 % de résultats positifs chez l'enfant cœliaque, tandis qu'elle était toujours négative chez l'enfant normal.

A côté de ces anticorps antigliadine, KIVEL (356) comme SEWELL (532), trouvent chez des cœliaques adultes des anticorps circulants contre d'autres protéines alimentaires. Il n'existerait aucune corrélation entre l'évolution clinique de la cœliakie et le taux de ces anticorps. Les anticorps le plus souvent détectés ont été ceux dirigés contre le lait de vache. Chez l'enfant (191), la signification de ces anticorps antilait a été recherchée dans les troubles divers: l'allergie au lait de vache (147), les pneumopathies chroniques (278, 469), les anémies hypochromes (613), la mort subite du nourrisson (115).

La signification de ces anticorps est discutée et leur présence ne constitue pas une preuve de l'origine allergique de la maladie cœliaque ou des autres intolérances alimentaires. ALARCON-SEGOVIA (5) n'a d'ailleurs trouvé aucune corrélation entre l'antigénicité et la nocivité des diverses fractions du gluten.

Mais, quelle que soit leur rôle, la présence de ces anticorps circulants témoigne d'une réaction immunologique de l'organisme au passage intestinal d'antigènes peptidiques ou protidiques. La réaction immunologique augmente avec cette perméabilité dans les troubles nutritionnels (390). L'élévation de la peptidémie chez le cœliaque après charge

en gliadine reflète cette perméabilité (322). HEINER (279) décrit un test semi-quantitatif de l'absorption intestinale de la gliadine: il trouve que le nouveau-né laisse passer 10 fois plus de gliadine dans sa circulation que l'enfant plus âgé.

II. — L'excrétion de protéines plasmatiques dans le tube digestif

Il a fallu d'abord des circonstances privilégiées pour qu'on puisse démontrer cette excrétion, car les protéines du plasma sont digérées puis réabsorbées sitôt leur excrétion.

A. — RECHERCHE DE L'EXCRÉTION DES PROTÉINES PLASMATIQUES

1° *Dans la mucoviscidose.*

La mucoviscidose représente en effet un état privilégié pour la recherche d'une excrétion de protéines dans le tube digestif. L'insuffisance pancréatique exocrine, présente dans cette affection, entraîne une déficience de la digestion protéique.

En 1952, BUCHANAN (90) montre que, dans l'iléus méconial le méconium contient un excès d'azote, surtout sous forme protéique. Le taux d'azote non protéique augmente lorsque ce méconium est incubé avec de la pepsine ou de la trypsine. CHODOS (109) trouve à l'électrophorèse du liquide duodénal d'enfants atteints de mucoviscidose un pic protéique ayant la migration de l'albumine. Il n'existe pas dans le liquide duodénal des nourrissons normaux. GREEN et coll. (257) étudient par les méthodes électrophorétiques et immunochimiques, le méconium d'enfants normaux et d'enfants atteints d'iléus méconial. Dans l'iléus méconial, le composant protéique majeur est la sérum-albumine; il est possible de démontrer la présence de globulines ayant la migration électrophorétique alpha, bêta et gamma, sans que leur identité avec les globulines correspondantes du

plasma puisse être affirmée. Au contraire, le méconium normal est pauvre en protéines plasmatiques. Récemment, WISER et BEIER (618) ont proposé de remplacer le test de la sueur, souvent déficient dans le diagnostic de mucoviscidose du nouveau-né, par la recherche électrophorétique de la sérum-albumine dans le méconium.

2° Dans les gastrites.

Depuis 1953, les protéines contenues dans le liquide gastrique ont fait l'objet de nombreux travaux. MACK (399) réalise l'électrophorèse du liquide gastrique concentré; ceci lui permet de trouver au moins 5 protéines. HENNING (283) montre que le liquide gastrique normal est pauvre en protéines. Mais l'existence d'une gastrite atrophique entraîne l'apparition, dans le liquide, de quantités importantes d'albumine, de gamma-globuline et d'une alpha-globuline. Il retrouve ces protéines plasmatiques dans le cancer de l'estomac et propose déjà cette recherche pour le diagnostic de ces affections.

En 1957, CITRIN (112), utilisant l'albumine marquée par ¹³¹I dans une gastrite de Ménétrier avec hypoprotéinémie, montre l'existence d'une radioactivité importante liée aux protéines dans le liquide gastrique. Mais, la même année, SCHWARTZ et THOMSEN (523), utilisant cette même albumine marquée, ne mettent pas en lumière la perte digestive de protéines plasmatiques dans des tableaux d'hypoprotéinémies idiopathiques. Ils admettent l'hypercatabolisme de ces protéines dans l'organisme, responsable d'un déficit en protéines du plasma. C'est à partir de 1959, à la suite des travaux de GORDON (251), SCHWARTZ et JARNUM (524), et BIRKE (70), que s'affirme l'importance des pertes gastriques ou intestinales de protéines plasmatiques. L'hypercatabolisme, découvert par SCHWARTZ et THOMSEN, est dû à une déperdition de protéines du plasma dans le tube digestif avec destruction enzymatique dans sa lumière. Les possibilités de synthèse étant dépassées, il en résulte l'hypoprotéinémie de nombreuses maladies digestives, ainsi que la plupart des hypoprotéinémies d'apparence idiopathique.

3° *A l'état normal.*

Les méthodes de recherche furent ensuite perfectionnées et largement employées. GLASS (236, 238, 239, 240), dans une succession de travaux portant sur l'électrophorèse sur papier du liquide gastrique, trouve de la sérum-albumine dans les gastrites, mais aussi chez le sujet normal, pourvu que le liquide soit anachlorhydrique. Bien que les électrophorégrammes de la salive et du liquide gastrique soient superposables (346), l'albumine présente dans ce dernier est bien d'origine gastrique: chez le rat, les explants de muqueuse gastrique excrètent de l'albumine (237). L'acidification *in vitro* d'un liquide gastrique anacide fait disparaître le pic électrophétique d'albumine (86). Inversement, la neutralisation, opérée immédiatement après recueil (295), ou l'instillation intra-gastrique de substances tampons (265, 471) permet de retrouver de l'albumine à l'électrophorèse du liquide gastrique normal. On a pu confirmer qu'il s'agissait bien de la sérum-albumine par les études immuno-électrophorétiques (62, 288) et par les méthodes de précipitation sur gélose par les antisérums spécifiques (281, 34). HOLMAN (296) trouve les mêmes résultats avec des liquides intestinaux. JARNUM et PETERSEN (315) trouvent ainsi des protéines sériques au cours d'une entéropathie. Chez l'enfant, les études de BARANDUN, NUSSLE et coll. (29) confirment l'existence d'une excrétion pluri-protéique aux différents étages du tube digestif, aussi bien à l'état physiologique que dans de nombreuses affections. Pour le démontrer, il suffit de neutraliser l'action des différentes enzymes en modifiant le pH, la température, ou en adjoignant des antienzymes.

III. — **Les conséquences de l'excrétion
de protéines plasmatiques dans le tractus gastro-intestinal :
rôle dans le catabolisme physiologique de ces protéines**

L'existence d'une excrétion protéinique dans le tube digestif a renouvelé, en pathologie, le concept des états hypoprotéïnémiques. Mais ces gastro-entéropathies exsu-

datives ne représentent que l'exagération d'un phénomène physiologique, puisque l'on retrouve normalement des protéines du plasma dans le tube digestif. Aussi, avant d'entrer dans la pathologie, il faut d'abord rechercher les conséquences physiologiques de cette excrétion protéinique.

Nous avons vu précédemment que le lieu du catabolisme normal des protéines du plasma est resté longtemps mystérieux. La mise en évidence du rôle du tube digestif dans ce catabolisme méritait de retenir l'attention. Comme nous l'avons déjà cité, KATZ (344) a démontré, en 1960, que seules les coupes de tissu d'intestin grêle catabolisaient l'albumine et les globulines plasmatiques contenues dans leur milieu d'incubation. Depuis 1959, BIRKE et coll. (70, 71) ont insisté sur l'importance de la radioactivité retenue, tant au niveau de la paroi gastrique, qu'au niveau de la paroi intestinale et dans la lumière de ces organes, après injection parentérale d'albumine marquée par ^{131}I . Le premier, BIRKE admet que la perte gastro-intestinale d'albumine sérique représente la plus grande partie du catabolisme physiologique de cette protéine du plasma. ULLBERG (581), étudiant la distribution de l'albumine ^{131}I injectée chez des sujets normaux, pense que ce catabolisme se fait essentiellement dans l'estomac et dans la partie haute du grêle. L'albumine présente dans le grêle n'est pas d'origine biliaire, puisque la ligature du cholédoque ne diminue pas son taux intestinal.

On a essayé ensuite d'obtenir des données quantitatives sur l'importance de ce mode catabolique. Après injection intraveineuse d'albumine ^{131}I (607), la radioactivité du liquide gastrique neutralisé représente, en 24 heures, 2,2 à 6 % de la dose totale de radioactivité injectée. 0,4 % de la radioactivité du liquide gastrique est liée aux protéines et, en électrophorèse, cette radioactivité migre avec l'albumine. Ceci correspondrait à une élimination gastrique minimale de 0,9 à 1,3 g de sérum-albumine par 24 heures. Dans le mode d'expérimentation utilisé, la protéolyse intragastrique n'est que freinée et, pour WETTERFORS (607), il faudrait admettre une déperdition gastrique de 3 à 4 g d'albu-

mine, ce qui représente le $\frac{1}{3}$ du taux de son catabolisme normal. Calculée selon les mêmes principes, la perte d'albumine dans le jéjunum serait au minimum, de 2,1 à 3,4 g par 24 heures. Selon ces calculs, 9 g d'albumine seraient ainsi détruits par 24 heures dans la partie haute du tube digestif, soit 80 % du catabolisme de cette protéine. Ces estimations sont cependant très fortes quand on les compare à celles des autres auteurs. Les travaux de TARVER, ARMSTRONG et coll. (570) chez le rat et chez le lapin, donnent des taux de 17 à 29 mg d'albumine détruite dans le tube digestif, correspondant à 15-25 % du catabolisme total. Ces auteurs admettent cependant qu'il ne s'agit que de valeurs minimales. KATZ (345) étudie chez l'animal l'effet de la splénectomie et celui de l'exérèse du jéjunum ou de l'iléon. Ces résections n'affectent pas le catabolisme de l'albumine; mais l'exérèse complète du tube digestif, de l'œsophage au rectum, le diminue de 20 %. Ce pourcentage correspondrait, pour cet auteur, à la contribution maximale du tube digestif au catabolisme de l'albumine sérique. L'éviscération totale du rat laisse persister la moitié du catabolisme normal de cette protéine. Aussi, pour KATZ, la moitié du catabolisme se produit en dehors des viscères, sans qu'il soit possible d'être plus précis.

Avec l'albumine marquée par ^{131}I , JEEJEEBHOY (318, 319), utilisant une méthode personnelle, trouve que le catabolisme digestif représente environ 25 % du catabolisme total de l'albumine. C'est ce qu'il dénomme le catabolisme exogène qui correspondrait, chez l'homme, à 47,5 mg par kilo et par jour d'albumine. A côté de cette destruction digestive, JEEJEEBHOY décrit un catabolisme endogène d'origine imprécise et correspondant à 176 mg d'albumine par kilo et par jour. Mais, selon JONES et MORGAN (332), la méthode employée ne permettrait pas de calculer un catabolisme physiologique, et ces résultats si précis ne peuvent être donc admis sans réserve.

Les expériences de résections chez l'animal ont été reprises par FRANKS (194, 195). Chez le lapin, l'exérèse de la plus grande partie du jéjunum et de l'iléon ne dimi-

nueraient pas le catabolisme de l'albumine. A la suite de résections plus importantes, telles que des entérectomies sub-totales et des gastro-entérectomies totales, il faudrait admettre que l'estomac et la partie supérieure du duodénum ne seraient responsables que de moins de 10 % du catabolisme de cette protéine.

Les résultats de ces différentes recherches restent donc imprécis et sont même souvent contradictoires. Il apparaît que l'excrétion protéinique digestive n'apporte pas la solution entière au problème du lieu du catabolisme physiologique des protéines sériques (398). Mais il paraît hors de doute que le tube digestif joue un rôle appréciable dans le catabolisme normal de la sérum-albumine. Ceci serait bien moins évident pour d'autres protéines telles que les gamma-globulines (72). L'imprécision de ces résultats est due à ce fait qu'aucune des méthodes actuellement utilisées pour la recherche des protéines du plasma dans le tube digestif ne permet d'obtenir des données quantitatives valables.

DEUXIÈME PARTIE

Méthodes de détection
d'une déperdition exagérée
de protéines plasmatiques dans le tube digestif

Toutes les méthodes que nous étudierons vont se heurter à deux ordres de difficultés :

Il faut mettre en évidence les protéines plasmatiques dans le tube digestif. Or, ces protéines sont rapidement digérées après exsudation dans la lumière digestive, puis réabsorbées dans l'organisme sous forme d'acides aminés.

Il faut ensuite faire le partage entre la présence normale et la présence en excès des protéines du plasma dans le tube digestif.

Trois sortes de méthodes ont été utilisées :

1° Celles utilisant une protéine plasmatique à laquelle on adjoint un marqueur qui peut être retrouvé dans le tube digestif.

2° Des méthodes utilisant des macromolécules synthétiques ayant des propriétés physiques voisines de celles des protéines du plasma, et pouvant être excrétées par le tube digestif sans être réabsorbées.

3° Des méthodes permettant de rechercher directement les protéines plasmatiques dans les liquides digestifs. On tente ici d'empêcher ou d'atténuer leur digestion et leur réabsorption.

CHAPITRE I

METHODES UTILISANT DES PROTEINES PLASMATIQUES MARQUEES

I. — Le marquage d'une protéine plasmatique

La sérum-albumine est la protéine plasmatique la plus facile à marquer, mais il a fallu attendre longtemps avant d'obtenir un marquage satisfaisant.

A. — LES MARQUEURS NON RADIOACTIFS

En pratique, un seul est utilisé: c'est le bleu Evans ou T-1 824 qui est d'une utilisation courante pour la mesure du volume sanguin et qui, se liant à l'albumine, permet d'étudier le métabolisme de cette protéine. Mais, si l'emploi du T-1 824 donne des notions valables sur les mouvements de l'albumine dans l'organisme pendant la phase d'équilibration entre les différents compartiments, il fournit ensuite des résultats très variables sur la durée de vie des molécules d'albumine. Si l'on tente ainsi de calculer la demi-vie de l'albumine, on obtient des temps variant entre 3,5 et 11,0 jours (170). Comparant cette méthode avec l'emploi de l'albumine marquée par ^{131}I , FREINKEL (202) estime que

le T-1 824 suit bien *in vivo* le métabolisme albuminique pendant la première semaine qui suit l'injection; mais, SEAR (528) montre que l'albumine humaine marquée par ^{131}I reste plus longtemps dans l'organisme du chien que le T-1 824. Pour GARROW (209), le bleu Evans n'est pas un bon marqueur de l'albumine; cependant, son utilisation peut permettre une approximation du métabolisme de cette protéine. C'est ainsi que PAPAGEORGIOU (458) l'a utilisé dans un cas de gastrite hypertrophique.

B. — MARQUAGE ISOTOPIQUE DES PROTÉINES DU PLASMA

Trois types de méthodes permettent de marquer les protéines plasmatiques, avec un isotope radioactif (603):

1° *Les marquages in vitro.*

Il faut isoler la protéine avant de la marquer et on l'injecte ensuite chez le sujet à étudier. C'est ainsi que l'on obtient de l'albumine marquée par ^{131}I ou par ^{51}Cr .

2° *Les marquages endogènes.*

Il est possible d'opérer de deux façons:

a) On peut administrer per os au sujet étudié un acide aminé marqué. Cet acide aminé est utilisé par ce sujet dans son métabolisme protéique et l'on retrouve, en particulier, ce marqueur dans les protéines du plasma. 5 % de la dose d'acides aminés marqués est incorporée dans les protéines du plasma (396).

b) Ce marquage endogène peut être effectué chez un donneur et les protéines ainsi marquées sont transférées secondairement chez un receveur, le sujet à étudier. Ces modes de marquages emploient habituellement le ^{35}S ou le ^{14}C . Ce sont malheureusement des méthodes difficilement

applicables chez l'homme à cause de leurs dangers. Elles ont surtout un intérêt expérimental.

II. — L'albumine marquée par ^{131}I

A. — VALIDITÉ DES ÉTUDES EMPLOYANT L'ALBUMINE ^{131}I

En 1951, STERLING (559) utilisait déjà l'albumine ^{131}I pour étudier le métabolisme de la sérum-albumine chez l'homme. Dans les années suivantes, de nombreux auteurs ont critiqué l'emploi de cette protéine marquée, dont le métabolisme in vivo serait différent de celui de l'albumine naturelle. En effet, les différentes études de la demi-vie biologique de l'albumine humaine donnent des résultats très différents selon les types de marquage utilisés. Ainsi, avec l'albumine ^{131}I , STERLING obtient une demi-vie de l'albumine chez l'homme de $10,5 \pm 1,5$ jours, alors que VOLWILER (592) obtient, pour cette même protéine, une demi-vie de 21,5 jours avec un marquage par le ^{35}S . ARMSTRONG (17), comparant chez les mêmes sujets la demi-vie de l'albumine ^{131}I et la demi-vie de l'albumine ^{35}S , trouve des valeurs 2 à 4 fois supérieures avec ce dernier marquage. MARGEN (405) n'obtient pas de demi-vie stable avec l'albumine ^{131}I et, marquant doublement les molécules d'albumine par ^{131}I et par ^{35}S , il montre que ^{131}I disparaît plus rapidement de l'organisme que ^{35}S .

En fait, il a été montré que si l'albumine marquée par ^{131}I donnait des demi-vies trop courtes, les autres procédés de marquage, par le ^{35}S ou le ^{14}C , donnaient des demi-vies trop longues.

1° Les erreurs dues au marquage par ^{35}S ou ^{14}C .

Les procédés de marquage endogène utilisant ces isotopes peuvent être considérés comme parfaits d'un point de vue physiologique. Mais le sort des isotopes utilisés dans l'organisme entraîne une importante cause d'erreur : ^{35}S com-

me ^{14}C , libérés par le catabolisme albuminique, sont réutilisés pour de nouvelles synthèses de protéines plasmatiques (18, 19, 592, 320). Il en résulte donc un allongement apparent de la demi-vie de l'albumine.

2° *L'emploi de l'albumine ^{131}I .*

^{131}I libéré par le catabolisme de l'albumine marquée n'a pas l'inconvénient des isotopes précédents, car il n'est pas réutilisé dans l'organisme. Pourvu que la thyroïde soit saturée en iode, l'isotope est entièrement éliminé dans les urines (63). Cette absence de réutilisation (392) représente une supériorité de l'iode sur les autres isotopes. Il n'en reste pas moins que les albumines marquées par ^{131}I ont longtemps donné de faux résultats, avec des demi-vies trop courtes (554). Ceci était dû aux difficultés de préparation d'une albumine marquée par ^{131}I gardant les propriétés et le comportement de l'albumine naturelle. Différentes modalités de cette préparation, telles que le fractionnement, le chauffage (415), le degré d'iodation (396), l'irradiation de la protéine pendant le marquage (66, 627) peuvent, tous, altérer la molécule d'albumine qui acquiert ainsi un comportement anormal dans l'organisme. Différents tests permettent de montrer la réalité de ces altérations. On peut utiliser la méthode chromatographique (180). On peut aussi utiliser des tests biologiques et COHEN (121) cite le « test du foie du rat » qui détruit rapidement les molécules d'albumine altérées (248). Le test du « lapin tolérant à l'albumine humaine » permet de comparer le comportement de l'albumine humaine naturelle et celui de l'albumine marquée par ^{131}I . Ce test peut aussi être réalisé chez l'homme analbuminémique.

C'est en 1956 et 1958 que Mc FARLANE (395, 396, 397) a préparé une albumine marquée par ^{131}I qui échappe à ces reproches et peut être utilisée valablement dans les études métaboliques. Elle donne des résultats comparables à ceux obtenus avec l'albumine marquée par ^{14}C (245).

Son chromatogramme est semblable à celui de l'albumine naturelle (119). Elle se comporte chez l'analbuminémique comme l'albumine naturelle (44).

B. — RECHERCHE D'UNE DÉPERDITION DIGESTIVE
EXCESSIVE DE PROTÉINES PLASMATIQUES
PAR L'ALBUMINE ^{131}I

C'est en utilisant l'albumine marquée par ^{131}I que CITRIN (112) a démontré, en 1957, l'existence d'une fuite importante de protéines sériques dans l'estomac au cours d'une gastrite de Ménétrier. Mais il s'agissait là d'un cas privilégié, puisqu'avec la même méthode, SCHWARTZ et THOMSEN (523), comme STEINFELD et WALDMANN (555), ne retrouvaient pas cette fuite digestive et admettaient un « hypercatabolisme » responsable d'états hypoprotéïnémiques.

En effet, si l'albumine ^{131}I , préparée selon les modalités décrites par Mc FARLANE, permet d'obtenir des renseignements précis sur le métabolisme de l'albumine dans l'organisme et, en particulier, de calculer sa demi-vie, le comportement de l'iode radioactif dans le tube digestif ne permet pas à cet isotope d'être le marqueur satisfaisant d'une fuite protéinique digestive. Introduite dans l'organisme, l'albumine marquée par ^{131}I est exsudée dans le tube digestif comme l'albumine naturelle. Comme la protéine naturelle, la protéine marquée subit une digestion enzymatique dont les produits sont réabsorbés par l'organisme. ^{131}I libéré lors de cette digestion est réabsorbé comme les catabolites de l'albumine. Ainsi, on ne le retrouve plus dans les liquides digestifs, en particulier dans les selles. Au contraire, ce ^{131}I libéré par le catabolisme digestif de l'albumine est entièrement éliminé dans les urines, pourvu que l'on ait pris la précaution de saturer la glande thyroïde. Cependant, nous avons vu précédemment que la digestion et l'absorption protéique sont imparfaites et n'atteignent que 80 à 90 % des protéines du chyme (377, 80). Aussi l'objection théo-

rique n'infirmes pas complètement la valeur de la méthode et l'expérience prouve que ce test est capable de démontrer l'existence d'une fuite excessive des protéines du plasma dans le tube digestif.

On trouve ainsi dans la littérature un certain nombre de résultats positifs. Leur hétérogénéité est due aux différences dans les conditions d'expérience et aux différentes albumines ^{131}I utilisées. HOLMAN (296) trouve, dans les cas pathologiques, une radioactivité plus importante des liquides digestifs prélevés à différents niveaux par intubation. Les méthodes de précipitation permettent de différencier ^{131}I libre de ^{131}I lié aux protéines. BIRKE (71) démontre la déperdition en essayant de diminuer la digestion par modification du pH, ou par adjonction d'anti-enzymes.

Pour GITLIN (229), le sujet normal élimine dans ses selles 2 à 3 % de la radioactivité injectée. Dans les entéropathies exsudatives, cette élimination serait de 5 à 20 %.

STEINFELD, DAVIDSON et GORDON (557) retrouvent dans les selles des 24 heures du sujet normal 0,1 à 1 % de la radioactivité correspondant à la dose d'albumine ^{131}I injectée par voie parentérale. Dans des colites ulcéreuses, la radioactivité fécale atteindrait 10 à 50 %, et la moitié de cette radioactivité serait précipitable par l'acide trichloracétique, représentant probablement de l'albumine ^{131}I .

BERNIER (61) trouve dans les selles des 5 jours suivant l'injection d'albumine ^{131}I 1 à 2 % de la dose radioactive injectée chez le sujet normal.

SCHWARTZ et JARNUM (525) citent des éliminations fécales moyennes de 0,14 % de la dose d'activité injectée en 5 jours chez 15 adultes normaux. Dans des gastro-entéropathies exsudatives, ce taux s'élève entre 1 et 8 %. Chez 10 sujets normaux, l'élimination journalière de ^{131}I dans les selles est de 0 à 0,04 % de la dose injectée pour PLAUTH, WALDMANN et coll. (475).

Il faut donc admettre avec JARNUM (313) que cette méthode permet le diagnostic d'une déperdition excessive de protéines sériques dans le tube gastro-intestinal. Elle ne permet cependant pas d'en donner un ordre de grandeur.

C. — RECHERCHE
D'UNE GASTRO-ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE
PAR LA MÉTHODE DE JEEJEEBHOY;
ADMINISTRATION SIMULTANÉE
D'UNE RÉSINE ÉCHANGEUSE D'IONS

1° *La méthode.*

Selon JEEJEEBHOY (318), une résine échangeuse d'ions, l'amberlite, administrée per os, est capable d'entraîner dans les selles 80 % de l'iode présent dans le tube digestif. Cet auteur, après avoir injecté par voie intraveineuse de l'albumine marquée par ^{131}I , administre per os, au sujet étudié, de l'amberlite en prises fractionnées pendant les jours suivants. Il pense ainsi récupérer dans les selles la plus grande partie du ^{131}I libéré dans le tube digestif à la suite de l'excrétion protéinique.

2° *Résultats.*

Pour JEEJEEBHOY, cette méthode permet de calculer le taux du catabolisme digestif normal de l'albumine, ainsi que le taux de la déperdition excessive de cette protéine au cours des gastro-entéropathies exsudatives.

L'élimination fécale normale journalière serait inférieure à 2 % de la dose de radioactivité injectée.

Dans les gastro-entéropathies exsudatives, on retrouverait, en général, des taux supérieurs à 9 %. Par cette même méthode, JEEJEEBHOY (319) trouve des radioactivités fécales supérieures à la normale, mais inférieures aux taux décrits dans les gastro-entéropathies exsudatives, au cours de maladies digestives sans hypoprotéïnémie.

Ce test a été utilisé par NUSSLE et ROYER (448) dans les syndromes néphrotiques, par PITTMAN (473), par LINAZASORO (389). KOBLET (363) trouve des résultats discordants.

3° *Critique de la méthode.*

JONES et MORGAN (322) emploient la méthode de JEEJEEBHOY avec l'albumine, puis l'appliquent à la bêta-lipo-

protéine marquée par ^{131}I . Ils sont surpris de trouver des éliminations fécales radioactives semblables chez le sujet normal, après administration intraveineuse de l'une ou de l'autre de ces protéines marquées. La bêta-lipoprotéine n'a jamais été isolée dans le tractus digestif et il paraît improbable aux auteurs que la clearance intestinale d'une protéine dont le poids moléculaire est supérieur au million, soit aussi élevée que celle de la petite molécule d'albumine. Ces résultats peuvent être interprétés par l'existence d'une sécrétion digestive de l'iode libre contenu dans la circulation. L'injection intraveineuse de ^{131}I inorganique, avec administration conjointe d'amberlite per os, entraîne, chez le sujet normal, l'apparition d'une radioactivité fécale du même ordre de grandeur qu'après injection d'une protéine marquée par cet isotope. Cette excrétion d'iode dans le tractus digestif est bien connue et l'excrétion fécale d'iode organique représenterait 10 à 15 % de la dégradation de l'iode thyroïdien (65). Cette excrétion est surtout biliaire et représente la circulation entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes (7). Mais il existe aussi une sécrétion directe d'iode au niveau de l'estomac (6) — ^{131}I inorganique se concentre dans la paroi gastrique (244). — L'iode présent dans le tube digestif peut aussi être d'origine salivaire. Ces glandes sécrètent activement l'iode contenu dans le plasma; FREINKEL (201) a montré que cette sécrétion était inhibée par le thiocyanate de sodium. Le grêle du rat est aussi capable d'une sécrétion active de cet halogène (462, 3). Ce type de sécrétion serait différent de celui de la thyroïde ou des glandes salivaires, car il ne serait pas influencé par le Thiouracyl.

L'amberlite, administrée au cours de l'épreuve de JEE-JEEBHOY, entraîne donc à la fois dans les selles de l'iode provenant de la dégradation digestive de la protéine marquée excrétée dans le tube digestif, et de l'iode libre provenant soit du catabolisme endogène de cette protéine, soit d'une contamination de la préparation de cette protéine marquée. Ceci invalide les résultats obtenus par JEEJEEBHOY chez le sujet normal. Cette méthode reste cependant

valable pour la détection d'une déperdition digestive excessive de protéines sériques, c'est-à-dire d'une gastro-entéropathie exsudative. Elle a contre elle son caractère « astreignant », étant donné la difficulté de l'administration de la résine chez l'enfant pendant plusieurs jours. Cette administration peut entraîner des troubles digestifs qui peuvent modifier par eux-mêmes l'excrétion protéinique intestinale.

III. — L'albumine marquée par ^{51}Cr

Après administration d'albumine marquée par ^{131}I , on ne retrouve dans les selles qu'une minime partie de la radioactivité correspondant à l'albumine excrétée dans le tube digestif. En effet, ^{131}I libéré dans la lumière gastro-intestinale par la digestion de l'albumine, est réabsorbé par la paroi digestive. Contrairement à l'iode, le chrome ne subit pas cette réabsorption. Administrée per os, 93 à 96 % de la dose est présente dans les selles des 4 jours suivants (594). Cette propriété du chrome a valu à son isotope d'être employé pour rechercher et localiser des hémorragies digestives occultes après marquage des hématies (167). En utilisant le chrome radioactif sous une forme hexavalente anionique, on marque électivement les hématies. L'emploi de ce même isotope, sous sa forme cationique trivalente, permet de marquer les protéines du plasma. GRAY (256) marque par cette méthode la sérum-albumine; le comportement de cette protéine marquée est le même que celui de la protéine naturelle en électrophorèse et en ultra-centrifugation.

WALDMANN (594) a utilisé cette albumine marquée par ^{51}Cr dans le diagnostic des gastro-entéropathies exsudatives. Après injection intraveineuse, il retrouve dans les selles des 4 jours du sujet normal une moyenne de 0,23 % avec un maximum de 0,63 % de la radioactivité injectée. Dans les déperditions excessives de protéines sériques, l'élimination fécale s'élève entre 4,2 et 21 %. En 1964, PLAUTH, WALDMANN et coll. (475), sur une série de 60 cas

normaux, trouvent des éliminations fécales variant entre 0 et 0,5 % sur 4 jours. Il serait aussi possible de localiser la perte protéique en recherchant la radioactivité éliminée aux différents étages du type digestif.

Cette méthode a été trouvée satisfaisante par plusieurs auteurs (510, 104). STOELINGA (562) trouve une élimination fécale de 0,4 % chez les sujets normaux (selles de 4 jours) tandis qu'elle s'élève à 12 % dans un cas d'entéropathie exsudative.

RUBINI et SHEEHY (509) ont comparé l'emploi de l'albumine marquée par ^{51}Cr et le test de GORDON dont nous discuterons la valeur ultérieurement. Pour ces auteurs, ^{51}Cr a un certain nombre d'inconvénients, dont l'un des premiers est son adsorption par les verreries utilisées dans les manipulations, quelles que soient les précautions prises. D'autre part, après injection dans l'organisme de l'albumine ^{51}Cr , les taux de radioactivité plasmatique décrivent une courbe telle que son analyse permet de retrouver plusieurs composantes dont les vitesses de décroissance diffèrent. Les préparations utilisées sont donc hétérogènes du point de vue métabolique. Une partie de la radioactivité injectée n'est retrouvée ni dans le plasma, ni dans les urines, ni dans les selles. Le comptage externe retrouve une partie de cette radioactivité au niveau des régions hépatique et splénique. Enfin, une partie du ^{51}Cr lié à l'albumine serait capté par les hématies. Tout ceci indique que l'albumine marquée par ^{51}Cr n'a pas dans l'organisme le même métabolisme que l'albumine naturelle. La demi-vie de l'albumine ^{51}Cr dans l'organisme est d'ailleurs plus courte que celle de l'albumine ^{131}I .

L'albumine marquée par le ^{51}Cr ne permet donc pas d'études précises du métabolisme de l'albumine dans l'organisme. Son emploi se justifie dans le diagnostic des gastro-entéropathies exsudatives, mais il ne paraît pas pouvoir donner une bonne idée quantitative de la déperdition protéique: l'élimination fécale de radioactivité n'est pas proportionnelle à la radioactivité plasmatique (509).

Si le chrome possède sur l'iode l'avantage de ne pas nécessiter de saturation thyroïdienne, l'emploi de ce marquage demande, comme avec ce dernier, un recueil séparé des selles et des urines (593). L'élimination urinaire du chrome radioactif représente, dans les cinq premiers jours, 25 % de la radioactivité correspondant à l'albumine ^{51}Cr injectée (509). Si la préparation utilisée a été préalablement traitée par l'amberlite MB-1, cette élimination urinaire s'élève encore à 8-17 %

CHAPITRE II

METHODES UTILISANT DES MACROMOLECULES DE SYNTHESE

Etant donné les difficultés éprouvées dans la recherche des protéines plasmatiques marquées dans les liquides digestifs comme dans les selles, GORDON (251) a imaginé d'utiliser des substances ayant des poids moléculaires voisins de celui de l'albumine, mais ne subissant pas, comme cette dernière, de destruction enzymatique lors de leur passage dans la lumière digestive. Malgré leur caractère indirect, ces méthodes rendent possible l'étude de la perméabilité de la paroi digestive aux grosses molécules contenues dans l'organisme.

1. — Utilisation du Dextran

A. — LE DEXTRAN ET SON MÉTABOLISME DANS L'ORGANISME

Le Dextran est un polysaccharide de synthèse dont on prépare différentes fractions de poids moléculaire variable.

Introduit dans l'organisme par voie intraveineuse, sa diffusion vasculaire est directement proportionnelle à son poids moléculaire (602). Le Dextran marqué par le ^{14}C , puis injecté à la souris (272) entraîne une radioactivité sanguine qui chute rapidement. En même temps apparaît

une radioactivité importante au niveau du foie et de la rate, qui serait due à une accumulation du polysaccharide dans le système réticulo-endothélial. L'élimination urinaire est précoce et son taux dépend du poids moléculaire. Chez la souris, une partie de la radioactivité du ^{14}C est retrouvée dans l'air expiré. Le Dextran serait donc lentement métabolisé dans l'organisme. Il existerait enfin une autre voie d'élimination, le tractus gastro-intestinal. La présence de Dextran dans le tube digestif, après son administration intraveineuse, a été démontrée par ENGSTRAND (176) et confirmée par TROELL (579), après les résultats contradictoires obtenus par BURSON et BLOOM (91). Cette excrétion aurait bien lieu au niveau de la paroi intestinale puisqu'elle n'est pas d'origine biliaire (272). Son ordre de grandeur est inversement proportionnel au poids des molécules du Dextran utilisé.

B. — UTILISATION DU DEXTRAN
POUR LE DIAGNOSTIC
DES GASTRO-ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES

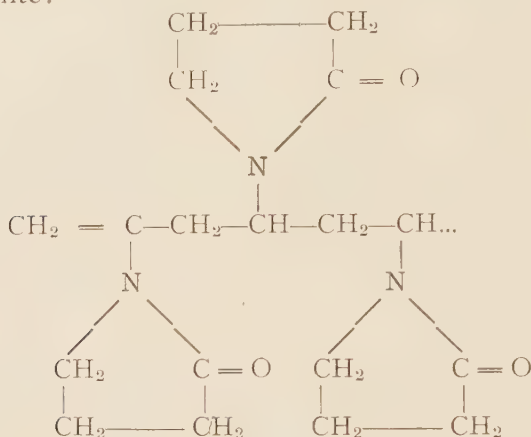
WOLFF (619) a utilisé du Dextran marqué par le tritium dans trois cas d'entéropathie exsudative chez des adultes.

PLENERT (476) a démontré l'existence d'une entéropathie exsudative en étudiant la perméabilité intestinale au Dextran chez une petite fille de 2 ans $1/2$ qui présentait un sympathoblastome avec hypoprotéïnémie. La fraction utilisée avait un poids moléculaire moyen compris entre 50 000 et 70 000. Les dosages furent effectués par des méthodes chimiques. Alors qu'un enfant normal, pris comme témoin, éliminait dans ses selles 2,34 % du Dextran injecté par voie veineuse, la petite malade en éliminait 12,2 %. Le liquide duodénal de cet enfant contenait un taux de Dextran six fois supérieur à celui retrouvé dans le liquide duodénal de l'enfant normal.

L'utilisation du Dextran dans le diagnostic des déperditions intestinales semble licite, mais il faudrait des études plus approfondies avant que l'on puisse confirmer sa valeur.

II. — Utilisation de la polyvinylpyrrolidone : test de Gordon

Proposée dès 1940 comme substitut du plasma, la polyvinylpyrrolidone ou P.V.P. est un polymère macromoléculaire de synthèse. RAVIN (486) en donne la formule chimique suivante :



Les procédés de synthèse permettent d'en obtenir différentes préparations ; chacune correspond à une P.V.P. plus ou moins polymérisée. Les polymères contenus dans chaque solution sont caractérisés par un poids moléculaire moyen que l'on calcule en rapportant le coefficient de viscosité de la solution à celui d'une solution étalon contenant des molécules de poids connu. Ce poids moléculaire moyen ne répond qu'au poids de la majorité des molécules de la préparation, et il existe, dans la solution, des molécules de poids moléculaire très inférieur et d'autres dont le poids est beaucoup plus élevé.

Pour suivre le métabolisme de la P.V.P. dans l'organisme après son injection intraveineuse, il est nécessaire de la marquer par un isotope radioactif car les méthodes chimiques de dosage de cette substance manquent de sensibilité (486).

Il a fallu attendre GORDON (250) pour obtenir une P.V.P. dotée d'un marquage radioactif par ^{131}I qui lui soit

fermement lié. GORDON a obtenu ce marquage solide en fixant ^{131}I sur une structure aminée aromatique substituée dans la formule de la P.V.P.

A. — LES PRINCIPES DU TEST DE GORDON

GORDON (251) a introduit la P.V.P. marquée par l'iode radioactif dans les méthodes d'étude des gastro-entéropathies exsudatives parce que c'est une molécule inerte d'un poids moléculaire voisin de l'albumine sérique. Comme cette dernière, elle peut donc passer dans le tube digestif. Mais, si la molécule d'albumine est détruite dans le tube digestif, la P.V.P. ne subit pas l'action des enzymes et reste donc intacte dans la lumière gastro-intestinale. Dans ces conditions, il est possible de la retrouver et de la doser dans les selles.

L'expérience a montré tout l'intérêt de l'emploi de la P.V.P. pour la démonstration d'une déperdition de protéines du plasma dans le tube digestif. Si la P.V.P. n'est pas détruite par les enzymes digestives, une partie du produit passé dans l'intestin est ensuite réabsorbé. Ceci n'invalide pas l'emploi de la P.V.P., mais explique en partie la faiblesse de l'élimination fécale de la substance.

B. — TECHNIQUE DU TEST DE GORDON

Comme on introduit dans l'organisme une molécule marquée par ^{131}I , il est tout d'abord nécessaire d'éviter la captation thyroïdienne de ^{131}I en saturant la glande thyroïde par cet halogène. Bien qu'il soit difficile d'obtenir une saturation efficace de la thyroïde (105), il suffit, en pratique, d'administrer au sujet à étudier du lugol à 2 %. La solution de lugol est administrée per os 24 heures avant le test puis pendant toute la durée du test. Les doses utilisées chez l'enfant varient selon l'âge entre X et LX gouttes par jour (446).

La P.V.P. employée, marquée par ^{131}I selon la méthode de GORDON, a habituellement un coefficient de viscosité de

K-30, ce qui correspond à un poids moléculaire moyen de 40 000, voisin du poids moléculaire de l'albumine. Mais il existe dans la préparation des molécules dont le poids varie entre 15 000 et 117 000. Avant d'injecter la solution, il y a intérêt à pratiquer une dialyse ou à traiter la P.V.P. par une résine échangeuse d'ions pour réduire la teneur en ^{131}I libre à 1 ou 2 %. En effet, la teneur en iode libre influence les résultats du test.

La P.V.P. marquée est introduite dans l'organisme par voie veineuse. Chez l'enfant, les doses radioactives utilisées varient entre 5 micro-curies pour le nourrisson, 10 micro-curies pour le petit enfant et 15 à 20 micro-curies pour l'enfant d'âge scolaire (446).

Après injection intraveineuse, on récolte séparément les selles de chacun de ces 4 jours. On tient compte habituellement de la radioactivité totale éliminée dans les selles de 4 jours et l'on exprime le résultat en pourcentage de la dose de radioactivité injectée par voie veineuse.

La mesure de la radioactivité éliminée dans les urines n'a qu'un intérêt très relatif. Le pourcentage de l'élimination urinaire varie essentiellement avec le type de P.V.P. injectée et avec le fonctionnement rénal.

C. — RÉSULTATS

1 — Appliquant son test à 41 sujets normaux, GORDON (251) trouve des éliminations fécales variant entre 0 et 1,5 %. Par conséquent, il pense pouvoir poser le diagnostic de gastro-entéropathie exsudative lorsque le taux d'élimination dépasse 1,5 %. Dans ces cas pathologiques, les résultats varient assez largement, et l'on peut citer des taux d'élimination fécale atteignant 29 % (446). Plus souvent, ils sont autour de 2 à 10 %. Il existerait une corrélation grossière entre le taux de l'albumine et l'importance de l'élimination fécale de la P.V.P. (253). Cette relation, admise par VESIN (590), est discutée par JARNUM (317).

BENNHOLD (46) compare les résultats du test obtenus par les différents auteurs chez le sujet normal et constate

qu'ils sont assez hétérogènes. Ceci lui paraît dû à l'inégalité des préparations de P.V.P. utilisées et, en particulier, à leur contamination très variable en ^{131}I libre. Mais, utilisant une préparation dialysée, il obtient encore pour 17 sujets normaux des éliminations variant entre 0,01 et 0,86 %. Ceci le conduit à n'admettre de résultats pathologiques qu'avec des taux supérieurs à 1 %.

2 — BARANDUN, NUSSLE et coll. (29) ont testé l'épreuve chez le nourrisson et chez l'enfant normal.

Test de Gordon chez le sujet normal

Auteurs	Taux normaux (%)	Nombre de sujets	Taux pathologiques (%)
GORDON (251)	0 à 1,5	41	> 1,5
PARKINS (461)	> 1	10	> 1,5
JARNUM (314)	0,5 (0,03 à 1,01)	22	> 1
DAWSON (144)	0,52 (0,05 à 1,6)	18	> 1,6
LONDON (391)	> 0,26	7	
MARTINI (411)	0,0035 à 0,90		> 1
BENNHOLD (46)	0,01 à 0,86	17	> 1
AEBERSOLD (in 446)	0,34 $\pm$ 0,30		> 1
KIUTHE (359)	0,34 $\pm$ 0,22		
WAGNER (593)	> 1		> 1,6
OLANTE (451)	0,67 (0,33 à 1,43)	6	> 1,5
BARANDUN NUSSLE et coll. (29)	> 1		> 1
-	0,68 (0,48 à 0,84)	8 enfants (1 m $\frac{1}{2}$ à 9 m)	
-	0,60 (0,27 à 0,87)	7 enfants (2 a à 5 a $\frac{1}{2}$)	
CHIUMELLO (107)	0,24 à 0,8	(3 m $\frac{1}{2}$ à 1 a)	> 1
ROTEM et CZERNIAK (500)	0,8 à 1,1	6 enfants	

Chez 8 nourrissons, dont les âges variaient entre 1 mois et 1/2 et 9 mois, ils obtiennent une élimination variant entre 0,48 et 0,84 % (moyenne: 0,68 %).

Chez 7 enfants de deux ans à cinq ans et demi, l'élimination variait entre 0,27 et 0,87 % (moyenne: 0,60 %). Ces taux normaux les ont conduit à admettre des résultats pathologiques à partir de 1 %.

CHIUMELLO (107) trouve des résultats voisins (0,23 à 0,8 %) chez des nourrissons de 3 mois et 1/2 à 1 an. Il admet la même limite entre le normal et le pathologique.

Il ne semble donc pas exister de différences notables entre les éliminations fécales chez l'enfant ou chez d'adulte. Elles seraient tout au plus légèrement supérieures chez l'enfant (446).

D. — ETUDES PERSONNELLES

Nous avons effectué des tests de GORDON chez des nourrissons et des enfants normaux ainsi que dans des cas d'entéropathie exsudative.

1° *Technique utilisée.*

Le blocage thyroïdien a été réalisé par l'administration de lugol à 2 % pendant les deux jours précédant l'injection de P.V.P. et pendant tout le temps de l'épreuve. Les doses de lugol variaient selon l'âge, comme nous l'avons vu plus haut.

Nous avons utilisé une P.V.P. marquée par ^{131}I d'origine suisse. Son poids moléculaire moyen variait entre 60 000 et 85 000. La teneur en ^{131}I libre de la préparation était originellement inférieure à 1 %, mais elle augmentait dans des proportions importantes au fur et à mesure du vieillissement. C'est ainsi que, trois semaines après réception, la chromatographie sur papier en phase butanol-acide acétique-eau de la solution permettait d'obtenir un pic de ^{131}I libre correspondant à 17 % de l'activité totale. Malgré l'importance de cette contamination, nous n'avons pas effectué

de dialyse avant l'injection. Par contre, nous n'avons jamais utilisé de solutions reçues depuis plus de trois semaines.

Les doses que nous avons injectées ont été beaucoup plus variables que celles utilisées par les autres auteurs. C'est ainsi que les nourrissons n'ont souvent reçu que des doses radioactives de 0,6 à 0,7 micro-curies. Chez l'enfant plus âgé, les doses administrées ont varié entre 5 et 8 micro-curies.

Après injection intraveineuse de la P.V.P., les selles et les urines ont été recueillies séparément pendant quatre jours. Les quelques cas où l'on a pu soupçonner un mélange de selles et d'urine ont été écartés.

Après détermination du poids total des selles, on a mélangé soigneusement la totalité des selles de 24 heures, puis procédé sur chaque selle au prélèvement de deux échantillons soigneusement pesés (en général 2 à 4 g).

La radioactivité de chaque échantillon a été mesurée dans le cristal creux d'un compteur à scintillations par spectrographie gamma. On en a déduit la radioactivité totale de la selle, exprimée en coups/minute, ainsi que la radioactivité totale des selles de 4 jours. Celle-ci a été ensuite exprimée en pourcentage de la dose totale injectée.

Dans la majorité des cas, les selles du quatrième jour ne se montraient plus radioactives. L'homogénéité des selles réalisée par le mixage a paru satisfaisante.

On a le plus souvent mesuré la radioactivité urinaire et parfois recherché la radioactivité sanguine ainsi que la radioactivité d'autres sécrétions, telles que les sécrétions salivaires. Dans les urines comme dans la salive, la radioactivité correspondait essentiellement à de l'iode libre.

2° Résultats.

a) Chez le nourrisson et chez l'enfant normal.

Le test a été effectué chez 14 enfants normaux dont les âges variaient entre 1 mois et 9 mois. L'élimination fécale des selles de 4 jours a varié entre 0 et 0,59 %. Nous

n'avons pas retrouvé de variations significatives selon l'âge. La dose de radioactivité injectée n'a pas semblé influencer les résultats. En effet, chez le nourrisson, les pourcentages d'élimination ont été sensiblement du même ordre avec les doses de 6 ou de 0,6 micro-curies. Par contre, les éliminations ont varié avec les différents lots de préparation employés.

Dans le tableau, nous rapportons les résultats obtenus chez ces enfants normaux. Au lieu de les classer selon l'âge

Test de Gordon chez l'enfant normal

Série	Cas	Age	Elimination fécale (1)	Elimination urinaire (%)	Dose Rx (micro-c.)
1	1	12 m	0,47		0,6212
	2	12 m	0,59		
2	3	5 m	0,48	20	0,7452
	4	14 m	0,41	22	
3	5	2 m	0,41	12	6,045
	6	13 m	0,13	35	
	7	2 m	0,38	40	
	8	2 a	0,20	23	
	9	1 m	0,18	14	
4	10	9 a	0,23	57	8,98
5	11	4 a	0,10	16	7
	12	3 a	0,14	8	
6	13	7 a	0,09		5,25
	14	6 a	0		

(1) Pourcentage de la dose de Radioactivité injectée dans les selles de 4 jours.

ou selon la dose de radioactivité utilisée, nous préférons grouper les enfants ayant subi l'épreuve le même jour et qui ont donc reçu la même solution de P.V.P.

b) *Résultats pathologiques.*

Nous rapporterons plus loin en détail les résultats obtenus avec le test de Gordon au cours de différents types de gastro-entéropathies exsudatives. Il nous faut cependant ici exposer les résultats les plus caractéristiques, afin d'assigner les limites entre taux normaux et pathologiques dans les épreuves que nous avons effectuées. Les résultats pathologiques exposés dans le tableau ci-dessous sont à comparer avec les taux obtenus chez l'enfant normal ayant reçu le même jour la même solution et la même dose de P.V.P.

Cas A: Hypoprotéinémie idiopathique

— 1 ^{er} test: 0,8 %	témoins normaux: 0,47 0,59
— 2 ^e test: 1,4 %	témoins normaux: 0,25 0,25 0,58 0,35 0,58

Cas B: Entéropathie exsudative au cours d'un volvulus chronique du grêle

— test: 0,36 %	témoins normaux: 0,10 0,14
----------------	-------------------------------

Cas C: Entéropathie exsudative au cours d'un syndrome néphrotique

— test: 2 %	témoins normaux: 0,13 0,23
-------------	-------------------------------

Ces cas de gastro-entéropathie exsudative ont été confirmés par l'évolution clinique et par les méthodes immuno-chimiques étudiées plus loin. Aussi la variabilité des résultats pathologiques nous paraît très grande, et il semble

difficile d'assigner une limite précise entre taux normaux et taux pathologiques. En dehors d'une standardisation très poussée de la technique et du matériel employé, il n'est possible de comparer des résultats que pour des épreuves effectuées avec la même solution, dans les mêmes conditions et, simultanément, chez des enfants malades et chez les enfants normaux servant de témoins.

E. — ANALYSE CRITIQUE DU TEST DE GORDON

1° *Les avantages du test.*

a) *La P.V.P. est un corps inerte.*

Si GORDON a introduit l'usage de la P.V.P. dans le diagnostic de gastro-entéropathie exsudative, c'est parce que ce corps chimique, non métabolisé dans l'organisme, ne subit pas d'attaque enzymatique lorsqu'il est introduit dans le tube digestif. Ainsi, la P.V.P. injectée par voie veineuse et, qui gagne ensuite la lumière digestive, peut être retrouvée dans les selles.

b) *La P.V.P. n'est pas nocive.*

Cette substance n'a pratiquement pas de toxicité pour l'organisme et, sur 150 tests, JARNUM (317) n'a noté que deux incidents de réaction colloïde.

La seule complication véritable qui ait été signalée chez l'homme après emploi de la P.V.P. est l'apparition d'une thésaurismose, correspondant à la captation des très grosses molécules par les cellules du système réticulo-endothélial. Celle-ci a été décrite chez des sujets ayant reçu des doses très importantes de P.V.P., au cours de diabètes insipides traités par la post-hypophyse retard (150).

c) *Le test permet de démontrer une augmentation de la perméabilité intestinale.*

La constatation d'une augmentation de l'excrétion de la P.V.P. dans les selles permet de supposer que la paroi intes-

tinale présente une perméabilité exagérée. En choisissant une P.V.P. dont le poids moléculaire est voisin de celui de l'albumine, on en déduit qu'à une augmentation de l'excrétion de P.V.P. doit correspondre une augmentation de l'excrétion intestinale de cette protéine plasmatique. On peut ainsi admettre qu'il existe une augmentation de la perméabilité pour d'autres molécules de dimensions voisines et, par exemple, pour certains corps lipidiques (588).

d) *C'est une méthode simple.*

Par rapport aux méthodes employant des protéines plasmatiques marquées, elle contraste par sa simplicité relative. Si, comme avec l'emploi de l'albumine marquée par ^{131}I , il est nécessaire de saturer en iode la glande thyroïde, le test de Gordon ne nécessite ensuite qu'un simple recueil séparé des selles et des urines pendant 4 jours. Les études par l'albumine marquée demandent au moins des recueils pendant 10 jours. D'autre part, les doses de radioactivité utilisées sont beaucoup plus faibles avec la P.V.P. Les doses moyennes sont de l'ordre de 5 à 15 micro-curies pour l'enfant, et nous avons pu même employer des doses 10 fois moins importantes. Ces avantages sont particulièrement intéressants chez l'enfant et permettent de répéter sans danger l'épreuve au cours de l'évolution d'une affection.

2° *Les inconvénients du test.*

a) *L'analogie entre molécules de P.V.P. et molécules de protéines plasmatiques est grossière.*

Entre les molécules de P.V.P. et les molécules de protéines plasmatiques, il n'existe qu'une seule analogie, un poids moléculaire voisin. La P.V.P. obtenue par synthèse n'a pas un poids moléculaire homogène dans une même préparation. Seule la majorité des molécules possèdent un poids moléculaire voisin du poids moléculaire de l'albumine plasmatique. A côté de ces molécules, d'autres ont un poids très inférieur et d'autres un poids moléculaire plus élevé. La répartition des poids moléculaires dans une préparation

suit pratiquement une courbe de Gauss. RAVIN (486) a montré que ces molécules se comportent différemment dans l'organisme, suivant leur poids. Les petites molécules sont éliminées par le rein et les très grosses molécules retenues dans le système réticulo-endothélial. Dans ces conditions, une partie seulement de la P.V.P. injectée sert à mesurer la perméabilité intestinale aux protéines du plasma.

b) *Hétérogénéité des différentes préparations de P.V.P.*

En l'absence d'une standardisation très poussée des méthodes de synthèse de la P.V.P. marquée (85), il n'est pas possible d'obtenir régulièrement des solutions de P.V.P. ayant les mêmes caractéristiques physico-chimiques. Ceci explique que les résultats du test soient variables. Ces variations doivent, en particulier, dépendre du poids moléculaire moyen de la P.V.P. utilisée. C'est ainsi que nos résultats ont varié de façon importante selon les lots de P.V.P. employés. Pour les quatre premières séries de tests mentionnés plus haut, les résultats permettaient d'admettre un taux de 0,8 % comme limite entre le normal et le pathologique. Ce taux est à rapprocher de celui de 1 % retrouvé chez l'enfant par NUSSLE, BARANDUN et coll. (446). Dans nos deux séries suivantes, nous avons par contre obtenu des éliminations fécales beaucoup plus faibles, variant entre 0 et 0,14 % chez l'enfant normal. Chez un enfant atteint de gastro-entéropathie exsudative confirmée par d'autres méthodes, l'élimination fécale n'était que de 0,36 %, alors que l'affection était évolutive.

c) *Les solutions de P.V.P. marquée sont instables.*

Si l'on conserve une solution de P.V.P., son taux de ^{131}I augmente avec le vieillissement. C'est ainsi que nous avons vu ce taux s'élever en trois semaines de 1 à 17 %. DAWSON (144) a souligné l'influence du vieillissement des solutions sur les résultats obtenus du fait de l'accroissement de leur contamination par ^{131}I libre. En pratiquant plusieurs tests

dans un cas de gastro-entéropathie exsudative, JARNUM (317) trouve un résultat de 7,95 % avec une solution de P.V.P. contenant 9,5 % de ^{131}I libre, alors que, deux ans plus tard, le même sujet n'élimine plus que 3,22 %, dans des circonstances cliniques semblables, mais pour un test effectué avec une solution de P.V.P. contenant 43,5 % d'iode libre.

Si l'on veut comparer entre les tests de Gordon, il est donc nécessaire qu'ils aient été réalisés avec une P.V.P. de poids moléculaire moyen toujours semblable et dont on a éliminé ^{131}I libre par dialyse (62, 46).

d) *Le métabolisme de la P.V.P. est mal connu.*

Si l'on excepte l'étude de RAVIN (486), il y a peu de travaux sur le métabolisme de la P.V.P. dans l'organisme. Cet auteur admet que ce corps de synthèse n'est pas métabolisé dans l'organisme, mais que son élimination fécale est subordonnée uniquement à l'excrétion biliaire. Il en avait obtenu la preuve expérimentale chez le chien: l'élimination fécale disparaissait après ligature de la voie biliaire principale. Actuellement, on ne sait pas dans quelle mesure cette excrétion biliaire peut intervenir dans l'excrétion fécale de P.V.P. chez l'homme.

Si la P.V.P. présente dans la lumière gastro-intestinale, n'est pas attaquée par les ferments digestifs, il n'en reste pas moins qu'une partie de ce corps, présente dans le gastro-intestin, est réabsorbée par ce dernier. RAGGINS (483) ne retrouve dans les selles de 5 sujets que 43 à 63 % de la P.V.P. administrée per os. De même, DAWSON (144) ne retrouve dans les selles que 40 % du produit administré par la même voie. Cette diminution correspond probablement à l'absorption des petites molécules contenues dans les solutions de P.V.P. LAPLANE (374) admet que l'élimination fécale élevée de P.V.P. dans la maladie cœliaque pourrait correspondre en partie à la malabsorption intestinale habituelle au cours de cette affection. DAWSON (144) pense que la constipation peut entraîner une diminution de

l'élimination fécale du produit: la prolongation du séjour de la P.V.P. dans l'intestin entraînerait une augmentation de sa réabsorption. Inversement, PURVES (482), ayant trouvé des éliminations fécales de P.V.P. supérieures à la normale chez des enfants atteints de Kwashiorkor, attribue ces résultats à la diarrhée. Il trouve une relation entre le poids des selles et le résultat du test de Gordon. L'augmentation de l'excrétion hydrique intestinale entraînerait une augmentation de l'excrétion de ^{131}I libre et des petites molécules de P.V.P. Cependant, dans les tests que nous avons effectués, nous n'avons trouvé aucune relation entre le poids des selles et l'élimination fécale de P.V.P. D'autre part, les tests de Gordon réalisés par PHILIPPS (470) au cours du choléra ont tous donné des résultats normaux. D'ailleurs DAWSON (144) avait montré précédemment que ni la diarrhée, ni la stéatorrhée, ni l'hypoprotéïnémie par elle-même ne modifiaient l'élimination fécale de la P.V.P.

e) *Le test de P.V.P. ne donne pas de résultats quantitatifs.*

Le dernier inconvénient de la méthode réside dans le fait qu'elle ne peut donner qu'une indication sur la perméabilité intestinale de protéines. Elle est incapable de mesurer quantitativement cette déperdition. GORDON (253) admet une corrélation approximative entre le taux d'élimination de P.V.P. et l'importance de l'hypoprotéïnémie. La validité de cette corrélation est discutée (317).

F. — CONCLUSIONS

Le test de Gordon a joué un grand rôle dans l'avènement du concept des gastro-entéropathies exsudatives. C'est une épreuve très critiquable, qui ne permet d'obtenir qu'une indication approximative de la perméabilité intestinale aux protéines du plasma. Pour obtenir des résultats moins variables, il faudrait pouvoir disposer de préparations suffisamment homogènes et stables.

Avec les préparations mises à notre disposition, il est possible de réaliser des tests de Gordon ayant une valeur diagnostique. Il faut cependant souligner que, vu la variabilité des résultats obtenus avec les différentes préparations utilisées, il n'est possible de juger de la valeur d'un résultat qu'en le comparant avec ceux des tests réalisés simultanément chez d'autres enfants avec la même préparation. Ainsi, chaque fois que nous rapporterons les résultats des tests réalisés dans les gastro-entéropathies exsudatives, nous donnerons, en même temps, ceux obtenus le même jour chez des enfants témoins.

CHAPITRE III

RECHERCHE DIRECTE D'UNE DEPERDITION EXAGEREE DE PROTEINES PLASMATIQUES DANS LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL

Les protéines du plasma subissent l'attaque des enzymes digestives dès leur passage dans la lumière du tube gastro-intestinal. Cependant, il est possible de les caractériser directement dans les liquides digestifs, en opérant avec certaines précautions. Nous avons cité précédemment les divers auteurs qui ont effectué ces recherches aussi bien dans le liquide gastrique (239, 240, 295, 265, 281, 288), que dans les liquides duodénaux (109), intestinaux (296), dans le mucus rectal (544) ou dans les selles et le méconium (257, 618).

I. — Recherche directe des protéines du plasma

A. — CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENTS DES LIQUIDES DIGESTIFS

Pour mettre en évidence les protéines sériques, il est nécessaire d'éviter ou de diminuer leur catabolisme diges-

tif. Les mesures à prendre sont différentes selon qu'il s'agit d'effectuer les recherches dans le liquide gastrique, dans les liquides intestinaux ou dans les selles.

1° *Le liquide gastrique.*

Il est prélevé par tubage. Pour éviter la protéolyse, il faut neutraliser l'acidité, ce qui a pour effet d'inhiber l'action de la pepsine. Sinon, on ne retrouve de protéines plasmatiques que chez le sujet achlorhydrique. BRUMMER (86) fait rapidement disparaître les protéines de l'électrophorogramme en acidifiant ces liquides achlorhydriques. La neutralisation permet de démontrer la présence des protéines dans les liquides gastriques acides. Elle peut s'effectuer dès l'obtention du liquide par aspiration (239). Il est aussi possible d'instiller une substance-tampon dans l'estomac lui-même pour neutraliser le liquide in situ. Pour PIPER (471), la neutralisation doit nécessairement s'effectuer dans l'estomac car la pepsine peut attaquer la sérum-albumine avant que cette dernière n'atteigne la lumière gastrique.

2° *Les liquides intestinaux.*

Il est possible de prélever par tubage des liquides au niveau des différents segments intestinaux. Pour éviter la protéolyse, il faut ici contrecarrer l'action des ferments pancréatiques. Nous possédons actuellement des anti-enzymes agissant à la fois contre la trypsine et la chymotrypsine pancréatiques (574). Ces anti-enzymes sont adjoints aux liquides intestinaux soit au moment du recueil, soit dans la lumière intestinale elle-même. Il n'est malheureusement pas possible de donner directement les anti-enzymes per os, car elles seraient détruites au niveau de l'estomac.

3° *Les selles.*

Il est possible de trouver des protéines non digérées dans les selles (377, 80). Pour éviter que la protéolyse se poursuive dans les selles après leur émission, on leur ajoute les mêmes anti-enzymes que pour les liquides intestinaux.

B. — CONDITIONS DE CONSERVATION
DES PRÉLÈVEMENTS

Toujours pour éviter la protéolyse, il est nécessaire de conserver les prélèvements à basse température ou de les lyophiliser.

II. — **Méthodes d'examen**

On a surtout utilisé les méthodes d'électrophorèse sur papier, d'immuno-électrophorèse et d'immuno-précipitation sur gélose.

Toutes ces méthodes permettent de déceler la présence de protéines du plasma dans les prélèvements effectués chez le sujet normal ou chez le sujet atteint de gastro-entéropathie exsudative. Aussi, pour faire le partage entre le normal et le pathologique, il faut utiliser une technique qui puisse facilement permettre d'avoir un aspect quantitatif de la déperdition de protéines plasmatiques. C'est ainsi que BARANDUN, NUSSLE et coll. (29) ont utilisé la méthode d'immuno-précipitation sur gélose, réalisée selon la technique dite de la « rosette ».

III. — **Immuno-précipitation sur gélose
des protéines plasmatiques
présentes dans les liquides digestifs**

Cet examen a été réalisé chez l'enfant normal et chez l'enfant atteint de gastro-entéropathie exsudative par NUSSLE, BARANDUN et coll. (446). La méthode a été aussi utilisée par d'autres auteurs (96, 496, 389), mais l'importance des travaux de NUSSLE et coll. justifie l'exposé détaillé de leur technique et des résultats qu'ils ont obtenus.

A. — TECHNIQUE

1° *Les modes de prélèvements.*

Les liquides gastriques sont prélevés le matin à jeun et immédiatement alcalinisés par adjonction de soude, pour

obtenir un pH à 8,4. Ils sont ensuite congelés dans un mélange alcool-glace carbonique.

Les liquides jéjunaux et iléaux sont également prélevés à jeun, à l'aide d'une sonde de Miller-Abbott. Des prélèvements iléaux peuvent être obtenus chez des enfants porteurs de cœcostomie. Les liquides sont mélangés continuellement au fur et à mesure de leur prélèvement avec un inhibiteur de la trypsine puis congelés de la même façon que les liquides gastriques. Les selles sont traitées d'une manière identique, dès leur émission.

2° *Méthode d'examen.*

Les liquides gastro-intestinaux non concentrés et les liquides de centrifugation des selles sont étudiés par immuno-précipitation sur gélose, selon la technique d'OUTCHERLONY (454) avec des sérums anti-protéines humaines. En utilisant la méthode de la « rosette » décrite par GUGLER (263), où le matériel examiné est disposé à des dilutions croissantes autour de l'anti-sérum, il est possible d'évaluer semi-quantitativement les taux des protéines présentes dans les prélèvements.

B. — RÉSULTATS

1° *Liquide gastrique.*

Le liquide gastrique de trois enfants âgés de 13 ans que ces auteurs ont étudié, contenait de l'albumine et de la gamma-globuline et aussi, dans un cas, des globulines alpha-2M, bêta-2A et de la sidérophiline. Dans les gastro-entéropathies exsudatives, il est possible de retrouver plus de protéines différentes et ce à des taux plus élevés. NUSSLE et coll. admettent comme taux supérieurs à la normale des titres de 1/8 pour l'albumine et 1/4 pour la gamma-globuline.

2° *Liquide jéjunal.*

Chez quatre enfants normaux de 6 à 12 ans, ainsi que chez un jeune homme de 20 ans, les mêmes auteurs ont

trouvé régulièrement de l'albumine, de la gamma-globuline et, inconstamment, d'autres protéines sériques telles que, préalbumine, globulines alpha-2M, bêta-2M, sidérophiline et fibrinogène. Ils admettent, comme limite supérieure à la normale, des titres de 1/4 pour l'albumine et la gamma-globuline.

3° *Liquide iléal.*

Chez un enfant de 12 ans, ils ont trouvé, dans le liquide recueilli dans la partie moyenne de l'iléon, de la préalbumine, de l'albumine et des globulines alpha-2M, bêta-2A, bêta-2M et gamma.

Chez quatre nourrissons normoprotéïnémiques et porteurs d'une cœcostomie, les liquides recueillis au niveau de l'orifice proximal de cette fistule contenaient régulièrement de l'albumine, de la gamma-globuline et de l'alpha-2M globuline. La présence de préalbumine, de globulines bêta-2A et bêta-2M, de sidérophiline et de fibrinogène est inconstante. NUSSLE admet un titre de 1/4 comme limite supérieure à la normale pour les taux d'albumine et de gamma-globuline des liquides iléaux prélevés chez les nourrissons.

4° *Selles.*

Chez 12 nourrissons, âgés de 14 jours à 12 mois, NUSSLE a prouvé un titre faible de gamma-globuline. Dans 4 cas, il existait des traces d'albumine et, dans un cas, des traces de préalbumine et de globuline alpha-2M.

Dans les selles de sept enfants de 5 à 13 ans, il a identifié la gamma-globuline dans cinq cas et l'albumine seulement dans un cas. Il admet, comme limite supérieure à la normale, un titre de 1/4 à la fois pour l'albumine et la gamma globuline.

IV. — **Nos recherches personnelles par la méthode de Nussle et Barandun**

A. — TECHNIQUES UTILISÉES

Elles ne diffèrent de celles de NUSSLE que par des modifications de détail.

1° *Modes de prélèvement.*

a) *Liquide gastrique.*

Prélevé le matin à jeun et immédiatement alcalinisé par la soude normale (pH 8), il est ensuite congelé dans un bain d'alcool-glace carbonique jusqu'à son transport en chambre froide à moins 25, où il est conservé jusqu'à examen.

b) *Liquides de l'intestin grêle.*

L'enfant est intubé la veille du prélèvement avec une sonde de Miller-Abbott lestée par un ballonnet de mercure. On effectue des prélèvements étagés en retirant progressivement la sonde. Etant donné les difficultés d'intubation du nourrisson par ce type de sonde, il est difficile de la pousser loin dans l'intestin. Nous avons aussi utilisé des sondes en polyéthylène semblables à celles employées par BLANKENHORN (76). Avec les deux modèles, nous avons éprouvé des grosses difficultés à effectuer des prélèvements corrects.

c) *Les selles.*

Elles sont prélevées au moment de la défécation et, comme les prélèvements effectués au niveau du grêle, elles sont mélangées avec un inhibiteur de la trypsine et de la chymotrypsine: le Trasylol ou Zymofren Specia, dans les proportions de 1 cc de Zymofren pour 5 cc de selles. Le prélèvement est ensuite congelé dans un bain d'alcool-glace carbonique, puis conservé comme les autres prélèvements à — 25°.

2° *Immuno-précipitation sur gélose.*

a) *Traitement des prélèvements.*

Comme NUSSLE, nous avons examiné les liquides non concentrés et les liquides de centrifugation des selles. Ces dernières, additionnées d'un antibiotique (pénicilline) et d'un antiseptique (merthiolate au 5/1 000) sont centrifugées à 10 000 tours pendant trente minutes.

Les prélèvements étant dégelés au moment des examens, on rajoute du Zymofren aux liquides intestinaux et aux selles. Cet inhibiteur sera aussi incorporé dans la gélose (1 ml de Zymofren pour 10 ml de gélose), pour éviter la protéolyse pendant le temps de diffusion.

b) *Préparation du milieu de diffusion.*

On utilise une gélose à la concentration de 1,5 % obtenue par dissolution d'Agar-agar purifiée Merck dans un tampon véronal de pH 8,2. La gélose tamponnée est fondue au bain-marié, puis coulée sur des lames (2 ml de gélose pour une lame de dimensions standards). Cette opération doit s'effectuer sur un plan parfaitement horizontal, afin d'obtenir une épaisseur égale de gélose sur toute la surface de la lame. On creuse ensuite dans les lames de gélose des trous à l'emporte-pièce. Ceux-ci serviront de réservoir pour les liquides destinés à diffuser. Autour d'un réservoir central de 2 mm de diamètre, on dispose des réservoirs périphériques de mêmes dimensions (le plus souvent il y en a 6) qui sont situés à 5 mm de celui-ci.

c) *Disposition des prélèvements et des anti-sérums.*

On place dans le réservoir central un sérum spécifique anti-protéine plasmatique humaine. Ce sérum est employé pur. Nous avons utilisé comme NUSSLE les anti-sérums provenant de la firme Behring:

anti-préalbumine,
anti-albumine,
anti-sidérophiline,
anti- α_2 M globuline,
anti- β_2 A globuline,
anti- β_2 M globuline,
anti-gamma globuline.

Nous n'avons pas employé de sérum anti-fibrinogène.

Les prélèvements digestifs sont disposés à dilutions croissantes dans les réservoirs périphériques (méthode de la « rosette »).

En pratique, on recherche, dans un premier temps, la présence des différentes protéines plasmatiques dans les prélèvements. Dans un deuxième temps, on en recherche l'aspect quantitatif. Tous les examens sont effectués en double.

d) *Diffusion et coloration.*

Les prélèvements et les anti-sérums ayant été introduits dans les réservoirs, les lames sont placées en chambre humide et on laisse diffuser pendant 24 heures à la température du laboratoire. Les lames sont ensuite retirées de la chambre humide et recouvertes d'une bande de papier Arches 304 ayant les dimensions exactes des lames. Le papier est humidifié par quelques gouttes d'eau distillée. Le séchage s'effectue à la température du laboratoire. L'atmosphère ne doit pas être trop sèche, car ceci entraînerait le fendillement des « cupules-réservoirs ». Les préparations sont ensuite colorées à l'amido-Schwartz à 1 % pendant 1 minute, puis traitées par une solution décolorante d'acide acétique dans l'alcool méthylique.

e) *Lecture.*

Entre le réservoir central qui contient l'anti-protéine spécifique et les réservoirs périphériques qui contiennent les prélèvements examinés, apparaissent des arcs colorés par l'amido-Schwartz, qui représentent la précipitation de la protéine recherchée avec son anti-sérum. En recherche quantitative, la précipitation est visible jusqu'à une certaine dilution. Le résultat quantitatif, pour une protéine donnée, est exprimé sous la forme du titre de dilution le plus haut qui donne un arc de précipitation visible avec l'anti-protéine correspondante.

Il est ainsi possible de caractériser la présence et le titre des différentes protéines du plasma dans chaque prélèvement digestif.

B. — RÉSULTATS

Nous détaillerons dans les chapitres ultérieurs les résultats que nous avons obtenus par cette méthode au cours

de gastro-entéropathies exsudatives. Nous voulons, au préalable, exposer les résultats obtenus chez le nourrisson et chez l'enfant normal. En effet, avant d'évaluer la valeur diagnostique de la méthode, il faut analyser les résultats obtenus à l'état normal.

1° *Le liquide gastrique normal.*

Chez cinq nourrissons normoprotéïnémiques, sans troubles digestifs, au moment de l'examen, et dont les âges variaient entre 2 et 13 mois, nous avons trouvé quatre fois de l'albumine à des titres variant entre 1/8 et 1/16. Chez tous les cinq il existait des titres de 1/4 à 1/16 de gamma-globuline. Nous n'avons eu qu'un seul résultat positif pour le bêta-1S. La préalbumine, les globulines alpha-2M et bêta-2M n'ont pas été retrouvées.

Cas	1	2	3	4	5
	—	—	—	—	—
Age	2 m	5 m	9 m	10 m	13 m
Préalbumine	0	0	0	0	0
Albumine	0	1/8	1/8	1/16	1/16
Alpha 2 M	0	0	0	0	0
Bêta 1 S	0	0	0	1	0
Bêta 2 A	0	0	0	0	0
Bêta 2 M	0	0	0	0	0
Gamma	1/8	1/8	1/4	1/16	1/16

2° *Liquides intestinaux.*

A cause des difficultés de prélèvements éprouvées dans les cas pathologiques, et des résultats peu démonstratifs obtenus chez ces derniers, nous n'avons pas voulu intuber des enfants normaux. Dans l'étude critique ultérieure, nous ne nous référerons donc qu'aux résultats pathologiques.

3° *Les selles.*

Parmi les examens pratiqués, nous avons retenu les recherches effectuées chez 18 enfants normoprotéïnémiques, indemnes de troubles digestifs. L'âge de ces enfants variait entre deux mois et 10 ans.

a — *Présence de préalbumine* : cette protéine n'a été décelée que dans deux cas (enfants de quatre et huit mois).

b — *Présence d'albumine* : elle est retrouvée dans trois cas, mais la signification de cette découverte reste douteuse (réaction d'Adler positive).

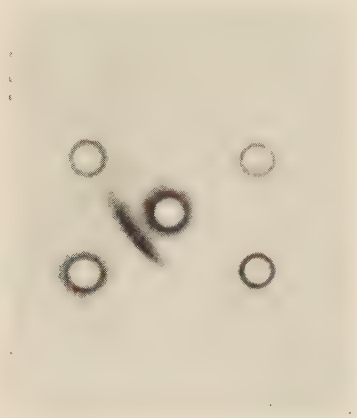
c — La recherche de sidérophiline (bêta-1S globuline) n'a été positive qu'une seule fois au titre de 1/2. Celle des globulines alpha-2M et bêta-2A a toujours été négative.

d — Les protéines le plus fréquemment retrouvées ont été : la bêta-2M globuline (7 cas) à des titres variant entre 1/2 et 1/32, la gamma-globuline (10 cas) à des titres variant entre 1 et 1/128.

V. — **Discussion des résultats : valeur diagnostique de la méthode**

Nous ne discuterons pas la valeur de la méthode d'OUTCHERLONY, WILSON et PRINGLE (615) ont montré la supé-

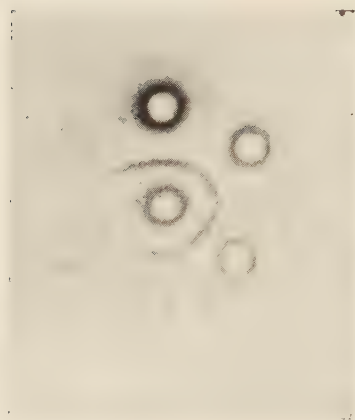
Recherche des protéines plasmatiques dans les selles
(Immuno-précipitation sur félose)



Examen qualitatif.

(Les selles sont dans le réservoir central. Les antisérums dans les réservoirs périphériques).

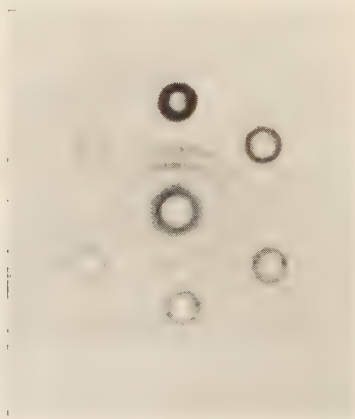
Présence de gamma-globuline.



Examen semi-quantitatif.

(Antisérum dans le réservoir central. Selles à dilutions croissantes dans les réservoirs périphériques).

Arc de précipitation visible jusqu'à la 4^e dilution.



Contamination sanguine des selles.

(Selles à dilutions croissantes dans les réservoirs périphériques autour du sérum antigammaglobuline dans le réservoir central).

Les gammaglobulines contenues dans les selles ont une migration différente de celle des gammaglobulines provenant du sang de contamination (2 arcs de précipitation),

riorité des méthodes d'immuno-précipitation sur gélose par rapport aux méthodes d'immuno-précipitation en milieu liquide.

Avec les sérums anti-protéines humaines, que nous avons utilisés, nous avons toujours obtenu des résultats sans ambiguïté. Tous les examens ont été exécutés en double: chaque fois on a obtenu des résultats identiques sur le plan qualitatif et quantitatif.

Recherche des protéines plasmatiques par immuno-précipitation dans les selles d'enfants normaux.

Cas	Age	Préalb.	Alb.	Alpha ₂ I	beta ₁ S	beta ₂ A	beta ₂ K	gamma
1	2 m	0	0	0	0	0	1/4	1/2
2	2 m	0	0	0	0	0	1/8	1/16
3	4 m	1/2	0	0	0	0	0	1/32
4	8 m	1/4	0	0	0	0	0	1
5	9 m	0	1/64	0	1/2	0	0	1/32
6	10 m	0	1/4	0	0	0	0	
7	10 m	0	0	0	0	0	0	1/64
8	12 m	0	0	0	0	0	0	1/32
9	13 m	0	1/4	0	0	0	1/4	1/32
10	21 m	0	0	0	0	0	1/32	1/128
11	3 a	0	0	0	0	0	1/2	0
12	5 a	0	0	0	0	0	0	0
13	5 a 1/2	0	0	0	0	0	0	0
14	7 a	0	0	0	0	0	0	0
15	7 a 1/2	0	0	0	0	0	1/4	0
16	8 a	0	0	0	0	0	1/4	1/8
17	9 a	0	0	0	0	0	0	0
18	10 a	0	0	0	0	0	0	0

Toutefois, il faut discuter successivement la validité des modes de prélèvements et de conservation et envisager la possibilité d'une origine extradiigestive des protéines du plasma décelées dans ces prélèvements. Enfin, pour que la méthode soit utilisable dans le diagnostic d'une gastro-

entéropathie exsudative, il faut qu'elle soit capable de faire le partage entre la présence normale et pathologique des protéines du plasma dans les prélèvements.

A. — DISCUSSION DES MODES DE PRÉLÈVEMENTS
ET DE CONSERVATION

1° *Digestion des protéines du plasma dans les prélèvements.*

a) *La digestion n'est que partiellement inhibée.*

Avec la technique utilisée, nous n'arrêterons la digestion des protéines du plasma qu'avec un certain retard.

Ainsi, la neutralisation du liquide gastrique n'intervient qu'après son recueil; par conséquent, sa digestion a déjà débuté. Or, la dégradation de la sérum-albumine est rapide: BRUMMER (86) constate la disparition du pic d'albumine sur l'électrophorégramme du liquide gastrique anacide 15 minutes après son acidification in vitro. En même temps que ce pic disparaît, de nouvelles bandes apparaissent sur le diagramme. Elles représentent vraisemblablement les polypeptides libérés par la dégradation de cette protéine. De même, pour GLASS (240), la digestion peptique de la sérum-albumine est très rapide; elle ne peut être évitée par la neutralisation immédiate et la réfrigération après recueil. C'est pourquoi, à la suite de GULLBERG et OHLAGEN (265), PIPER (471) estime nécessaire la neutralisation intragastrique par instillation de substances-tampons dans l'estomac lui-même. PIPER admet que la pepsine peut attaquer l'albumine avant que celle-ci n'ait atteint la lumière de l'estomac.

Cette inhibition retardée de la dégradation protéique se retrouve pour les prélèvements effectués au niveau de l'intestin grêle, ainsi que pour les prélèvements de selles.

Cependant, la destruction n'est pas aussi rapide pour toutes les protéines plasmatiques. Selon GLASS (240), la gamma-globuline serait plus résistante à l'action des différentes enzymes digestives,

b) *Conséquences de la digestion partielle des protéines plasmatiques.*

Les titres des protéines sériques trouvées en immuno-précipitation ne peuvent représenter que des taux minimaux, correspondant seulement à une partie des protéines excrétées dans le tube digestif.

Il faut cependant souligner que cet abaissement des titres doit être inégal pour les différentes protéines du plasma puisque, par exemple, la gamma-globuline résiste mieux aux enzymes que l'albumine. Cette particularité peut expliquer la mise en évidence très fréquente et en plus grande abondance de la gamma-globuline dans les prélèvements, en particulier dans les selles.

Les résultats de cette digestion partielle de protéines sont plus complexes que ceux d'une simple diminution des titres de précipitation.

A la suite de LAPRESLE (375), KAMINSKI (339) a étudié l'action des enzymes digestives sur la sérum-albumine. La pepsine détermine une scission de la molécule d'albumine dont elle sépare le motif antigénique (action dite en « fermeture éclair »). La chymotrypsine a un mode d'action voisin, tandis que la trypsine détruit la molécule selon la loi du « tout ou rien ».

PRESS et PORTER (480) reprenant ces travaux, démontrent l'action complexe de la chymotrypsine qui, par hydrolyse partielle, fragmente la molécule albuminique en plusieurs composants antigéniques. Ces composants de la molécule albuminique peuvent toujours réagir avec l'anti-albumine spécifique, mais à un titre différent de celui réalisé par la molécule originelle. Après combinaison avec l'anticorps, certains fragments précipitent, tandis que d'autres ne précipitent pas et ne font que bloquer l'anticorps.

Ce qui se produit avec l'albumine peut se produire avec les autres protéines sériques.

Nous avons pu constater que la gamma-globuline trouvée dans les selles d'un enfant migrait plus loin du réservoir

de départ que la gamma-globuline du même sujet ajoutée aux selles *in vitro*. Ainsi, les gamma-globulines découvertes dans les prélèvements digestifs pourraient être en partie modifiées par l'attaque enzymatique.

2° Présence de sang dans les prélèvements.

Les prélèvements contaminés ostensiblement par le sang sont bien entendu à éliminer. Mais, dans tous les prélèvements de liquides gastriques ou intestinaux, nous avons pu constater la présence de sang en effectuant la réaction d'Adler à la benzidine.

Ceci a été constaté malgré l'emploi de sondes dont on avait éliminé toutes les parties traumatisantes. Il est vraisemblable que cette contamination est d'une part d'origine nasale (les sondes sont habituellement introduites par le nez), et qu'elle est due aussi à l'aspiration de la muqueuse digestive lors de l'obtention du liquide.

Une hémorragie inapparente ne représente qu'un faible apport de protéines plasmatiques. Mais les protéines d'origine sanguine passent dans le prélèvement au moment où l'on traite ce dernier pour arrêter l'action enzymatique. Au contraire, les protéines déjà présentes dans le liquide ont eu le temps de subir une dégradation.

Il n'est donc pas étonnant de constater que les selles d'enfants normaux (cas 5, 6 et 9), qui contiennent de la sérum-albumine ont une réaction à la benzidine positive: l'albumine est la protéine plasmatique la plus sensible à l'action enzymatique. Sa présence dans un prélèvement doit faire suspecter une contamination sanguine lors du recueil. Ainsi (cas A), de deux selles recueillies le même jour chez un enfant, l'une ayant une réaction à la benzidine positive, renferme de l'albumine au titre de 1/16, tandis que la deuxième selle (benzidine négative) n'a qu'un titre de 1/2 pour la même protéine. Dans un deuxième cas (cas B), nous avons volontairement contaminé des selles en ajoutant une goutte de sérum sanguin à 0,25 ml de selles qui, ne contenant pas d'albumine au départ, en renfermaient à un titre de 1/128 après l'adjonction du sérum sanguin.

Nous avons trouvé de l'albumine dans des selles non contaminées mais, chaque fois, il s'agissait d'enfants ayant une gastro-entéropathie exsudative.

B. — EXISTENCE DANS LES LIQUIDES DIGESTIFS
DE PROTÉINES PLASMATIQUES
AYANT UNE AUTRE ORIGINE QUE LE GASTRO-INTESTIN

Dans ces examens, nous recherchons des protéines plasmatiques excrétées par les parois gastriques ou intestinales. Les protéines identifiées dans le tube digestif peuvent avoir une autre origine, en particulier salivaire ou biliaire.

1° *Protéines plasmatiques d'origine salivaire.*

La salive contient des protéines dont l'aspect électrophorétique ressemble à celui du liquide gastrique (288). Parmi ces protéines, il y a des protéines plasmatiques.

Influence de la contamination par le sang
sur le taux de protéines sériques dans les selles.

	Selles non contaminées	Selles contaminées
<i>Cas A</i>	—	—
préalbumine	1/4	1
albumine	1/2	1/16
alpha ₂ M	1	1/8
bêta ₁ S	0	0
bêta ₂ M	1	1
gamma	1/64	> 1/64
<i>Cas B</i>		
préalbumine	0	
albumine	0	1/128
alpha ₂ M	0	
bêta ₁ S	0	
bêta ₂ M	1/8	
gamma	1/128	1/128 (2 arcs)

Nous avons traité des prélèvements salivaires de la même façon que les prélèvements digestifs :

Dans un cas nous avons trouvé des traces de gamma-globuline.

Dans un deuxième cas, il existait des traces d'albumine, ainsi que de globulines alpha-2M et gamma.

En somme, l'origine salivaire des protéines paraît négligeable.

2° Protéines plasmatiques d'origine biliaire.

La bile paraît être une source importante pour les protéines du plasma retrouvées dans le duodénum ou dans la partie supérieure du jéjunum

L'existence de protéines sériques dans la bile a été rapportée par RAWSON (487) et par KATSUKI (342).

RUSSELL (511), prélevant de la bile vésiculaire et de la bile hépatique, y caractérise toujours de l'albumine et, fréquemment, de la gamma-globuline comme d'autres globulines.

Chez un nourrisson décédé d'infection pulmonaire, nous avons prélevé rapidement après la mort de la bile vésiculaire. En immuno-précipitation sur gélose, l'examen de cette bile a donné les résultats suivants :

préalb.	alb.	alpha-2M	bêta-1S	bêta-2M	gamma
—	—	—	—	—	—
1/2	1/1024	1/4	1	0	1/2

Par contre, dans la « bile blanche » d'une vésicule exclue d'un enfant décédé, les examens ont été négatifs.

C. — VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA MÉTHODE

En somme, les protéines plasmatiques décelées par immuno-précipitation dans les prélèvements digestifs peuvent provenir d'une contamination sanguine. Cette constatation

diminue la signification pratique des examens que nous avons réalisés sur les liquides gastriques et sur les liquides recueillis dans la partie supérieure du grêle.

Heureusement, l'examen des selles échappe à la plupart de ces critiques. La contamination sanguine est facile à éviter; il suffit de ne pas vouloir provoquer la défécation par un moyen mécanique. Il paraît d'autre part improbable que les protéines présentes dans les selles puissent avoir une origine biliaire, car ces dernières ont eu tout le temps d'être digérées dans le grêle. Enfin, contrairement aux recueils précédents, le prélèvement s'effectue simplement. Mais une autre difficulté survient lorsqu'il s'agit d'interpréter les résultats des examens de selles, en précisant ce qui revient au normal et au pathologique.

1° *Présence de protéines plasmatiques dans les selles du nourrisson et de l'enfant normal.*

Nous avons exposé plus haut les résultats des examens de selles effectués chez 18 nourrissons et enfants normaux. La signification de ces résultats est variable selon le type des protéines plasmatiques retrouvées dans les selles.

a) *Présence d'albumine.*

La signification de la présence de sérum-albumine dans trois des dix-huit cas a été déjà discutée: elle est vraisemblablement due à la contamination sanguine.

b) *Présence de gamma-globuline.*

Elle est très fréquente, puisque décelée dix fois dans les dix-sept cas où elle a été recherchée: ses taux varient de traces à des titres plus ou moins importants (entre 1/2 et 1/128).

Il paraît donc difficile d'accorder une signification pathologique à la présence de gamma-globuline dans les selles. On retrouve ici le comportement si particulier de cette protéine qui, malgré un poids moléculaire relativement élevé, est capable de traverser de nombreuses barrières biologi-

ques sans perdre son pouvoir antigénique. Elle peut traverser la barrière placentaire. On la retrouve dans les sécrétions au niveau des fosses nasales, où elle exercerait une action immunitaire (489). Chez le rat nouveau-né, les gamma-globulines contenues dans le lait maternel traversent la paroi intestinale pendant les premières semaines. Chez le jeune rat, nous avons pu parfois caractériser par immuno-précipitation la présence de gamma-globulines humaines dans le contenu de l'intestin grêle et du cœcum, après leur injection dans la veine caudale.

Il faut noter à la lecture de nos résultats que la présence de gamma-globuline dans les selles est beaucoup plus fréquente chez le nourrisson que chez l'enfant âgé de plus de deux ans. Chez le nourrisson, cette présence est quasi constante et, dans un cas où le titre de précipitation était de 1/128 à l'âge de deux mois, on ne retrouvait plus que des traces de gamma-globuline lors d'un deuxième examen réalisé à l'âge de huit mois. A l'opposé, la présence de gamma-globuline dans les selles d'enfants de plus de deux ans n'a été retrouvée que dans un seul cas sur huit.

Pour expliquer cette différence des résultats selon l'âge, il est possible d'admettre que la digestion des gamma-globulines qui passent normalement dans le tube digestif est moins effective chez le jeune enfant que chez l'enfant plus âgé. Il se peut aussi que l'excrétion intestinale des gamma-globulines soit quantitativement plus importante chez le petit enfant. Elle pourrait donc avoir un rôle dans l'hypogammaglobulinémie physiologique du nourrisson.

c) *Présence d'autres protéines plasmatiques.*

La plus fréquente, après la gamma-globuline, est une autre immuno-globuline, la bêta-2M globuline. Or, il s'agit là d'une globuline de très haut poids moléculaire. En l'absence de déterminations par ultracentrifugation, on ne peut affirmer que la molécule globulinique soit toute entière présente dans le tube digestif.

Si l'on excepte la préalbumine, présente dans deux cas, et la sidérophiline, caractérisée une seule fois dans une selle

contaminée par du sang, nous n'avons trouvé aucune autre protéine plasmatique dans les selles d'enfants normaux.

2° Présence pathologique des protéines plasmatiques dans les selles de l'enfant.

Nous détaillerons plus loin, les résultats obtenus par la méthode dans des cas de gastro-entéropathie exsudative.

L'albumine peut être parfois identifiée à un titre élevé, et ceci dans des selles non contaminées par le sang.

A côté de la présence de gamma-globuline et de bêta-2M globuline, on peut caractériser, à des titres variables, d'autres protéines du plasma, telles que l'alpha-2M et la bêta-1S globuline.

VI. — Conclusions : intérêt de la recherche des protéines plasmatiques dans les selles pour le diagnostic d'une gastro-entéropathie exsudative

A côté des méthodes utilisant des protéines plasmatiques marquées ou des macromolécules synthétiques, la recherche de protéines plasmatiques dans les selles nous semble présenter un intérêt dans le diagnostic d'une gastro-entéropathie exsudative.

A. — C'EST UNE MÉTHODE SIMPLE

De pratique facile, elle peut être réalisée plusieurs fois chez le même enfant et permettre ainsi de suivre l'évolution du syndrome. Au contraire, les méthodes isotopiques ne peuvent être trop répétées chez l'enfant.

B. — C'EST UNE MÉTHODE ASSEZ FACILE

si l'on respecte un certain nombre de règles dans les manipulations et dans les interprétations de ses résultats.

1° Règles dans les manipulations.

Dès leur émission, les selles doivent être immédiatement mélangées avec un inhibiteur de la trypsine. Ainsi traitées,

elles peuvent être manipulées et transportées au laboratoire où elles seront mises en congélateur, sans que le résultat en soit faussé. La conservation des selles à moins 25° peut durer un temps indéfini, avant la réalisation de l'immuno-précipitation.

2° Règles dans l'interprétation des résultats.

L'interprétation des résultats diffère selon la protéine plasmatique caractérisée. Plusieurs cas peuvent se présenter.

a) Il existe de la sérum-albumine.

La présence de cette protéine peut correspondre à une contamination des selles par du sang au moment du prélèvement. Il faut éliminer cette éventualité par la recherche d'hémorragie occulte dans les selles prélevées. Si cette recherche est négative, la présence d'albumine à un titre plus ou moins élevé nous semble pathologique.

b) Il existe des gamma-globulines ou des bêta-2M globulines.

La signification de la présence de ces protéines dans les selles nous paraît beaucoup plus aléatoire. Cette présence est physiologique chez l'enfant de moins de deux ans. Elle est irrégulièrement retrouvée dans les selles de l'enfant normal plus âgé.

c) Existence d'autres protéines plasmatiques.

Elles peuvent accompagner l'albumine ou être présentes isolément.

Associées à l'albumine, elles doivent faire discuter la possibilité d'une contamination sanguine.

Si elles sont isolées (exemple: globuline alpha-2M), il paraît inutile de rechercher une contamination sanguine qui, pour les raisons exposées plus haut, entraîne obligatoirement la présence d'albumine. Leur présence est donc en faveur du diagnostic d'entéropathie exsudative.

Examen simple, la recherche des protéines du plasma dans les selles par l'immuno-précipitation sur gélose nous paraît une épreuve fidèle lorsqu'elle est réalisée dans des conditions rigoureuses. Elle mériterait donc d'être plus employée dans le diagnostic des exsudations intestinales.

TROISIÈME PARTIE

Les gastro-entéropathies exsudatives de l'enfant

La gastro-entéropathie exsudative est responsable de la plupart des tableaux d'hypoprotéinémie idiopathique, et son histoire s'inscrit dans les recherches étiopathogéniques qui ont amené à la compréhension de ce syndrome.

CHAPITRE I

HYPOPROTEINEMIE IDIOPATHIQUE ET GASTRO-ENTEROPATHIE EXSUDATIVE APPAREMMENT PRIMITIVE

L'hypoprotéinémie peut résulter d'une carence d'apport protidique, ou d'une insuffisance de la digestion ou de l'absorption intestinale des protéines. Elle peut aussi provenir d'un déficit de la synthèse hépatique ou d'une déperdition rénale, cutanée, ou même pulmonaire des protéines du plasma (428). Sous la dénomination « hypoprotéinémie idiopathique », on désigne des affections au cours desquelles l'hypoprotéinémie paraît indépendante de ces maladies. Les études récentes ont montré qu'il s'agit d'un syndrome à la base duquel on trouve, le plus fréquemment, une gastro-entéropathie exsudative. Après avoir rappelé le tableau clinique et biologique du syndrome d'hypoprotéinémie idiopathique, nous passerons en revue les différents concepts étiopathogéniques qui lui ont été rattachés. Ils ont abouti à la découverte de ces gastro-entéropathies exsudatives.

I. — Tableau clinique et biologique de l'hypoprotéinémie idiopathique

Cette affection est peu fréquente, puisque en 1957, CAGLI (94) n'en dénombre que 34 cas certains dans la litté-

rature. Ces dernières années ont cependant vu se multiplier le nombre des observations: JARNUM (317) peut en citer 167 cas en 1962.

Le premier cas publié concernè un adulte (336), mais l'affection peut survenir à n'importe quel âge: à la naissance ou au cours des premiers mois de la vie, aussi bien que chez l'enfant plus grand et chez l'adulte. DEBRÉ (146), en 1953, rapporte la première observation française chez un enfant de huit ans. Il existait alors huit autres cas d'hypoprotéinémie idiopathique dans la littérature pédiatrique. Mais en 1962, RASKA et MASOPUST (484) dénombrent cinquante cas infantiles.

Les deux sexes sont également touchés (371). En dehors des observations de HOMBURGER (299), l'incidence familiale est parfois notée (82, 131, 135, 266, 386).

A. — TABLEAU CLINIQUE

Il est dominé par l'existence d'œdèmes. Ceux-ci peuvent être discrets et localisés aux régions déclives, ou importants avec anasarque et épanchements dans les séreuses. Ce sont des œdèmes blancs, mous, prenant le godet, pseudo-néphrotiques. Ils résument souvent toute la symptomatologie.

Avec DEBRÉ (146), il est possible de décrire une certaine tendance aux infections répétées, déjà rapportée par FANCONI (183), ainsi que des accès tétaniques, retrouvés dans les observations de SCHÖNENBERG (521), de FONTAN (192), de HERTZOG (286), de O'DONOVAN (449) et de BARDIER (32). Il existe aussi fréquemment des troubles digestifs avec épisodes diarrhéiques (446).

B. — TABLEAU BIOLOGIQUE

Les protéines du sérum sont fortement abaissées. Leur taux se situe souvent aux environs de 40 g/l.

Il a longtemps régné une certaine confusion au sujet des aspects qualitatifs de ce déficit et l'on a insisté tantôt sur le déficit albuminique, tantôt sur le déficit globulinique. En

fait, il porte sur la plupart des fractions protéiques du sérum. Les études électrophorétiques ont confirmé ce que THOMPSON et coll. (575) avaient déjà montré en 1932. C'est ainsi que pour MARKI et WÜHRMANN (407), il existe une diminution considérable du taux de l'albumine, un déficit moins marqué des globulines alpha-2, bêta et gamma, tandis qu'il y a une augmentation modérée des alpha-1. Pour SUNDERMAN (566), il y a essentiellement hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie; les globulines alpha-1 et alpha-2 peuvent être augmentées comme sur les protéinogrammes des néphroses. Mais, contrairement à ce que l'on observe dans les syndromes néphrotiques, les taux sanguins de lipides et de cholestérol sont normaux ou abaissés. La vitesse de sédimentation globulaire est, en général, basse (183). Il n'y a pas de protéinurie, ni de signes de dysfonctionnement rénal, hépatique, cardiaque ou endocrinien. Les électrolytes sanguins sont à des taux normaux.

La ponction des épanchements des séreuses peut ramener un liquide chyleux, riche en lipides, et assez pauvre en protéines. Les liquides d'œdèmes périphériques sont parfois assez riches en protéines (516).

Il peut être possible de mettre en évidence un certain nombre de troubles biologiques associés. Ce sont successivement:

L'hypocalcémie et l'hypocalciurie (419, 420).

Une anémie hypochrome hyposidérémique; la lymphopénie ou l'éosinophilie.

Une amino-acidurie élevée non spécifique (82). Les épreuves de charge orale en amino-acides mettent en évidence la saturation de l'organisme en acides aminés, avec un pic sanguin précoce, puis une chute lente de l'acido-aminoacidémie, accompagnée d'acido-aminoacidurie (447, 495).

Une stéatorrhée habituellement légère.

L'azote urinaire de 24 heures est élevé (331), tandis que l'azote fécal est normal.

Signalons que les différentes protéines de la coagulation sont habituellement à des taux normaux.

C. — EVOLUTION

Que l'hypoprotéinémie idiopathique s'installe à la naissance, ou chez l'enfant plus âgé, son évolution est variable. Avec DEBRÉ (146), comme avec ILLINGWORTH (744, 745), il est possible de décrire une forme aiguë ou d'évolution transitoire et une forme chronique.

1° *La forme aiguë ou transitoire.*

Cette évolution est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte (158). En 1955, MARTONI (413) trouve huit cas d'hypoprotéinémie idiopathique de l'enfant ayant eu cette évolution. De nombreuses observations ont été signalées depuis par ULSTROM (582), GHARIB (213), Ph. BERNHEIM (59), DOOREN (160) et CAREDDU (96).

L'affection débute dans les premiers mois ou les premières années de la vie; l'évolution est régressive, tant du point de vue clinique que biologique, en quelques semaines ou en quelques mois. Les œdèmes et les épanchements sont les seuls signes cliniques. Il peut exister des troubles digestifs qui précèdent ou sont contemporains des œdèmes.

2° *L'évolution chronique.*

L'œdème est présent à la naissance ou survient plus tardivement dans la vie. C'est toujours le symptôme principal mais son évolution est capricieuse. Permanent ou intermittent, il évolue, le plus souvent, par poussées, avec périodes d'oligurie et de diurèse spontanée ou provoquée par des perfusions de plasma ou d'albumine, ou par l'administration de diurétiques.

C'est surtout dans cette forme clinique que surviennent les complications. Elles entraînent parfois l'issue fatale, due à des accès tétaniques (146), ou à des accidents infectieux (576). En général, l'évolution est simplement chronique. Fait particulier, elle n'exerce souvent aucun retentissement sur la croissance (575).

II. — Les concepts étiopathogéniques

JUNGMANN (336), qui a rapporté la première observation d'hypoprotéinémie idiopathique, n'a pas précisé les rapports de ce trouble avec les œdèmes. Il faut attendre les publications de MYERS et TAYLOR (436) et de COPE et GOADBY (129) pour avoir une description claire de l'affection, dans laquelle il apparaît bien que les œdèmes sont secondaires à l'hypoprotéinémie.

Cette hypoprotéinémie a d'abord été attribuée à des troubles endocriniens. Cette opinion était celle des auteurs allemands, JUNGMANN déjà cité, et MEYER-BISCH (417). De même, MUSSIO-FOURNIER (435) décrit un tableau d'hypoprotéinémie au cours d'une maladie de Basedow. MESSINGER (416 bis) attribue une origine hypophysaire à son cas d'hypoprotéinémie transitoire de l'adulte.

Intrigué par la ressemblance clinique existant entre l'hypoprotéinémie idiopathique et la néphrose, FANCONI (182) évoque la possibilité d'une « néphrose sans néphrose » ou « néphrose sans albuminurie » ; cette dénomination est reprise par NONNENBRUCK (444).

Ces hypothèses sont rapidement abandonnées pour celle d'un trouble de la synthèse des protéines plasmatiques.

A. — DÉFICIT DE LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES PLASMATIQUES

Se basant sur l'absence de réponse au régime hyperprotidique, MYERS et TAYLOR (436) admettent que l'hypoprotéinémie est due à un défaut de formation des protéines du plasma. COPE et GOADBY (129) sont moins affirmatifs et n'excluent pas la possibilité d'une destruction rapide de ces protéines dans l'organisme. L'absence d'amélioration de l'hypoprotéinémie par le régime hyperprotidique conduit THOMPSON (575) à admettre le trouble de synthèse, hypothèse qui semble confirmée par les constatations nécropsiques de cet auteur (576) : chez un enfant de deux ans, atteint d'hypoprotéinémie idiopathique, et décédé à la suite

d'infections pulmonaire et mastoïdienne, la vérification anatomique a mis en évidence une atrophie des hépatocytes, plus particulièrement dans les zones intermédiaire et périphérique des lobules. L'auteur reconnaît le manque de spécificité de ces lésions, mais admet leur responsabilité dans l'hypoprotéinémie. Des lésions voisines sont ensuite rapportées dans un certain nombre d'observations (169, 146, 449, 81). Certains auteurs insistent sur l'existence de lésions plus diffuses, avec stéatose des différents viscères (183, 459), tandis que d'autres constatent surtout des lésions pancréatiques, à type de fibrose (69, 334).

Les lésions hépatiques permettent à DEBRÉ (146) de défendre, en 1953, la conception d'une insuffisance hépatocellulaire, restreinte à la fonction de synthèse des protéines du plasma. Il reste cependant dubitatif à cause de la discrétion des lésions et du caractère isolé de ce trouble de synthèse. Il faut d'ailleurs remarquer que ces lésions ont été observées à l'autopsie d'enfants décédés au cours d'épisodes aigus, fréquemment infectieux, qui pouvaient être responsables des lésions hépatiques.

L'hypothèse du trouble de synthèse se renforce lors des découvertes successives d'affections constitutionnelles ou acquises caractérisées par l'absence virtuelle de formation de telle ou telle protéine du plasma. Il s'agit surtout de la description de l'agammaglobulinémie par BRUTON (88), puis de l'analbuminémie par BENNHOLD (43). Mais il s'agit toujours, dans ces cas, du déficit isolé d'une seule protéine du plasma. Dans l'hypoprotéinémie idiopathique, la carence porte sur plusieurs protéines, dont certaines ont des lieux de synthèse différents: le foie pour l'albumine, le système réticulo-endothélial pour les immuno-globulines. DEBRÉ (146) admet ainsi une anomalie constitutionnelle ou acquise des systèmes enzymatiques présidant à la synthèse des différentes protéines du plasma. SCHICK et GREENBAUM (519), devant l'inefficacité du régime hyperprotidique comme de la stimulation antigénique pour relever l'hypoprotéinémie, admettent à la fois un dysfonctionnement du foie et du système réticulo-endothélial.

B. — MISE EN ÉVIDENCE
D'UNE AUGMENTATION DU CATABOLISME
DES PROTÉINES DU PLASMA

Lors de ses expériences de perfusions prolongées d'albumine, ALBRIGHT (8) constate la rapide disparition de cette protéine au cours de l'hypoprotéinémie idiopathique. De même, HERTZOG (286) montre que les perfusions d'albumine ont peu d'effet sur le taux de la protéinémie dans ce syndrome. Il admet la possibilité d'une anomalie du catabolisme de ces protéines. KINSELL (354), administrant à ses malades de la méthionine marquée par ^{35}S , constate la rapide disparition des protéines plasmatiques ainsi marquées. CORBEEL (131) signale une diminution de la demi-vie biologique de l'albumine marquée par ^{131}I . BENDICH et KABAT (41) font la même constatation avec des gammaglobulines. ULSTROM (583) décrit un trouble de l'incorporation des amino-acides marqués dans les protéines du plasma; ce trouble s'associe à une dégradation rapide de ces protéines. C'est ainsi que l'on en arrive au concept de « l'hypercatabolisme » de SCHWARTZ et THOMSEN (523) où l'hypoprotéinémie est attribuée à une destruction exagérément rapide des protéines du plasma.

C. — DÉMEMBREMENT
DES HYPOPROTÉINÉMIES IDIOPATHIQUES

Ce démembrement s'opère parallèlement dans deux directions. D'une part, à la suite des travaux de SCHWARTZ et THOMSEN, on distingue deux mécanismes d'hypoalbuminémie idiopathique; d'autre part, des recherches étiologiques permettent d'attribuer des causes spécifiques à certains cas d'hypoprotéinémie idiopathique.

1° *Les deux types d'hypoalbuminémie idiopathique.*

Insistant sur le déficit albuminique présent au cours de ces hypoprotéinémies, STEINFELD, GORDON et WALDMANN (252, 555) décrivent deux types d'hypoalbuminémie idiopathique.

a) *L'hypoalbuminémie idiopathique anabolique.*

Elle serait due à un trouble électif de la synthèse de l'albumine sérique et correspondrait à l'analbuminémie décrite par BENNHOLD (43). Longtemps confondue avec l'hypoprotéinémie idiopathique, elle n'entre pas dans le cadre de ce syndrome. Du point de vue clinique, les œdèmes sont discrets ou absents. Du point de vue biologique, l'hypoprotéinémie est due à la chute isolée du taux de l'albumine. Les taux globuliniques sont souvent élevés et la vitesse de sédimentation est ainsi accélérée. Le cholestérol sanguin est aussi souvent augmenté. Les études isotopiques réalisées par WALDMANN, GORDON et ROSSE (596) montrent qu'à côté du trouble de synthèse il existe une diminution du catabolisme de l'albumine dans cette affection. Ces hypoalbuminémies sont à mettre en parallèle avec les hypogammaglobulinémies congénitales qui sont aussi d'ordre anabolique.

b) *L'hypoalbuminémie hypercatabolique.*

Son tableau clinique et biologique est celui que nous avons décrit pour l'hypoprotéinémie idiopathique. Le terme d'hypoalbuminémie, souvent employé par les anglo-saxons, est impropre puisque le déficit porte à la fois sur l'albumine et les globulines.

2° *Recherches étiologiques.*

En même temps que l'on distingue ces deux types d'hypoalbuminémie, l'attention est attirée sur le fait qu'un certain nombre d'affections sont capables de se manifester sous la forme d'une hypoprotéinémie d'apparence idiopathique.

Dès 1955, HENDERSON (282) montre que la mucoviscidose peut, chez le nourrisson, revêtir le masque d'une hypoprotéinémie essentielle, constatation confirmée par les publications ultérieures de JONES (330), de J. MARIE (406), de DURAND et ROMANO (163) et de FLEISHER (187).

En 1960, ROYER (505) constate que l'intolérance au gluten peut réaliser le même tableau.

STURGEON (564), ULSTROM (582) et SCHUBERT (522) décrivent chez l'enfant un syndrome caractérisé par une hypoprotéinémie associée à une anémie ferriprive et à une hypocuprémie. BOUND et HACKETT (82) décrivent l'hypoprotéinémie associée à l'hyperamino-acidurie qui est retrouvée dans les observations de DVORAK (164) et de FONTAN et MARTIN (192).

ROYER (506) peut ainsi entreprendre le démembrement de l'hypoprotéinémie idiopathique. Mais, entre temps, GORDON (251) est parvenu à expliquer la cause du soi-disant « hypercatabolisme » de SCHWARTZ et THOMSEN (523).

D. — LES GASTRO-ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES CAUSES DE L'HYPOPROTÉINÉMIE IDIOPATHIQUE

L'hypercatabolisme énoncé par SCHWARTZ et THOMSEN n'a tout d'abord reçu aucune explication. Seul BARTTER et coll. (37) pensaient qu'il était dû à une conversion exagérée des protéines du plasma en protéines tissulaires. Les méthodes utilisées pour démontrer cette conversion ne sont plus considérées comme valables.

La mise en évidence d'une gastro-entéropathie exsudative a permis d'expliquer ce catabolisme exagéré. La déperdition exagérée de protéines du plasma dans le tube digestif représente l'augmentation du catabolisme. Le matériel azoté ainsi perdu est récupéré par l'organisme à la suite de sa réabsorption par l'intestin. L'organisme est rapidement saturé par l'afflux d'acides aminés, ce qui peut entraîner l'apparition d'une hyperamino-acidurie et l'hypoprotéinémie s'installe par le biais de la limitation du potentiel de synthèse de ces protéines par les organes responsables. L'hypoprotéinémie, diminuant par elle-même la déperdition digestive, représente un nouvel équilibre dans lequel synthèse et déperdition se neutralisent.

CHAPITRE II

LES GASTRO-ENTEROPATHIES EXSUDATIVES AU COURS DE MALADIES CARACTERISEES

Les étiologies des gastro-entéropathies exsudatives sont multiples. Elles comportent de nombreuses affections digestives et aussi quelques affections extra-digestives. On trouve ainsi dans la littérature de très nombreux « catalogues étiologiques » et nous citerons ceux de CATTAN et VESIN (101), de BARANDUN (31), de MARTINI (412) et de STROHMEYER (563).

Nous nous contenterons de rapporter les causes les plus fréquentes, ainsi que celles présentant un intérêt particulier pour la pathologie de l'enfant, ou possédant par elles-mêmes un intérêt physiopathologique.

I. — Affections gastriques

A. — LA GASTRITE HYPERTROPHIQUE A PLIS GÉANTS OU GASTRITE DE MÉNÉTRIER

La gastrite de Ménétrier représente historiquement la première affection dans laquelle a été démontrée la déperdition digestive des protéines du plasma (112). La réalité de la fuite gastrique des protéines plasmatiques fut démon-

trée par sa disparition après gastrectomie. La disparition de l'hypoprotéinémie à la suite de l'acte chirurgical était connue depuis dix ans et la cause du déficit plasmatique avait été évoquée par MAIMON (404). D'autres observations (25, 193, 547) confirmaient cette évolution qui n'était cependant pas favorable dans celle de BARTLETT et ADAMS (36).

La réalité de la gastropathie exsudative a, depuis, été prouvée dans d'assez nombreuses observations de ce type de gastrite. En 1962, BENNHOLD (46) en trouve 11 cas dans la littérature. Il faudrait y ajouter ceux de CATTAN et VESIN (101) et de WEINTRAUB et GELB (604).

Les nombreuses publications qui ont traité de la déperdition dans la gastrite de Ménétrier ne doivent cependant pas faire oublier que l'affection elle-même est rare. LAMBLING (370) n'en trouve jusqu'à 1962 que 150 cas dans la littérature. Une certaine confusion règne sur les critères diagnostiques de cette maladie par rapport aux autres gastrites hypertrophiques (140, 558). D'autre part, si elle peut se présenter cliniquement sous l'aspect d'une hypoprotéinémie idiopathique (110), la fréquence de l'hypoprotéinémie et des œdèmes au cours de cette affection est à discuter : sur 23 cas, STEIGMANN (552) ne trouve l'hypoprotéinémie et les œdèmes que dans un seul. BUTZ (93), colligeant 14 cas, trouve cinq hypoprotéinémies, une fois accompagnée d'œdèmes, sur les neuf cas ayant donné lieu à la détermination du taux des protéines plasmatiques.

En pathologie infantile, cette affection ne présente que peu d'intérêt. La gastrite hypertrophique géante n'est décrite seulement que chez trois enfants. Le cas de DEGNAN (148) concerne un enfant de trois ans qui était hypoprotéinémique. HUMPHREY (303) ne fait que citer le cas d'un enfant de cinq ans. Cependant, PITTMAN (473), à propos de son observation, pense qu'une gastrite hypertrophique d'évolution régressive, responsable de gastropathie exsudative, est capable de réaliser l'hypoprotéinémie idiopathique transitoire de l'enfant. Comme dans le cas de DEGNAN, il existait une éosinophilie sanguine.

B. — AUTRES AFFECTIONS GASTRIQUES

A côté de ces gastrites hypertrophiques, les gastrites atrophiques et les cancers gastriques peuvent s'accompagner de gastropathie exsudative (238, 70, 608, 311, 46).

La déperdition est aussi invoquée à l'origine de l'hypoprotéinémie dans l'ulcus peptique (568), ou dans les suites d'interventions chirurgicales portant sur l'estomac (141).

Plus fréquente chez l'enfant est l'hypoprotéinémie par déperdition digestive au cours des gastro-entérites aiguës ou chroniques. De même qu'une malabsorption transitoire (351), les gastro-entérites aiguës sont capables de réaliser une hypoprotéinémie transitoire et la réalité de la déperdition a pu être démontrée (595). Dans les suites d'une gastro-entérite subaiguë avec hypoprotéinémie, nous avons effectué un test de Gordon qui a donné un résultat de 0,84 % qui peut être considéré comme significatif (témoins : 0,41 et 0,48 %).

II. — **Maladie cœliaque**

A. — LA MALADIE CŒLIAQUE ENTÉROPATHIE DU GLUTEN

Nous entrons ici dans le cadre d'une pathologie propre à l'enfant. Cependant, l'identité de nature entre maladie cœliaque de l'enfant et stéatorrhée idiopathique de l'adulte est suspectée depuis THAYSEN (573) à cause de la fréquente découverte d'épisodes cœliaques dans l'enfance des adultes atteints de sprue non-tropicale (203, 364, 258, 622, 327). La confirmation en a été apportée par les résultats du régime sans gluten chez l'adulte, comme chez l'enfant, et par la découverte d'une même lésion histologique jéjunale caractéristique (538, 159, 507, 515), sinon spécifique (539). L'irréversibilité de « l'atrophie villeuse » de l'adulte (508), opposée à la réversibilité de cette lésion chez l'enfant (13), n'est plus admise actuellement (78). Ainsi, maladie cœliaque de l'enfant et stéatorrhée idiopathique de l'adulte

ne seraient que les deux étapes d'une même affection de l'entéropathie du gluten (543).

B. — HYPOPROTÉINÉMIE
ET ENTÉROPATHIE DU GLUTEN

1° *L'hypoprotéinémie dans la maladie cœliaque.*

L'hypoprotéinémie est fréquente dans la maladie cœliaque, bien qu'elle reste habituellement modérée (374). De même, sur une série de 32 cas de stéatorrhée idiopathique de l'adulte, BENSON (47) découvre une hypoalbuminémie dans 73 % des cas.

Pour SHELDON (535), comme pour FRAZER (196), l'hypoprotéinémie résulte de la malabsorption intestinale qui entraîne une augmentation des pertes fécales d'azote. Mais COOKE (125) constate déjà en 1953 l'absence de corrélation quantitative entre azote et lipides fécaux. Il admet, d'autre part, l'existence dans les selles de lipides d'origine endogène.

2° « *L'hypoprotéinémie idiopathique* » due à l'entéropathie du gluten.

En 1960, ROYER (505) a rapporté l'observation d'un enfant dont le tableau « d'hypoprotéinémie idiopathique » a disparu sous l'influence d'un régime sans gluten. La responsabilité du gluten fut prouvée par la rechute de l'hypoprotéinémie lors de la reprise d'un régime normal. Des faits analogues ont été publiés par CATTAN (103), GILLOT (216), ROGET (493). Ainsi, une hypoprotéinémie isolée peut représenter « l'équivalent » d'une maladie cœliaque chez l'enfant. Comme dans les autres formes atypiques de l'entéropathie (145, 54), le régime d'exclusion entraîne la disparition des symptômes (212). Mais, pour admettre le diagnostic d'entéropathie du gluten dans ces formes atypiques, il est nécessaire que la reprise d'un régime normal entraîne la réapparition des troubles (197). Le régime sans gluten peut, en effet, avoir une action non spécifique (589).

C. — L'ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE
ACCOMPAGNANT LA MALADIE CÉLIAQUE

La recherche d'une déperdition digestive des protéines plasmatiques a permis de démontrer que l'hypoprotéinémie de la maladie cœliaque, comme l'hypoprotéinémie isolée guérie par le régime sans gluten, étaient dues à une entéropathie exsudative.

Citons les observations de ROYER (506), NUSSLE (446), de CAREDDU et coll. (95) chez l'enfant et, chez l'adulte, les observations de PARKINS (461) et de CATTAN et VESIN (101). BENNHOLD (46) trouve, en 1962, 22 cas adultes ou infantiles dans lesquels la déperdition a été démontrée. Chez l'enfant, l'étude la plus importante est celle de ROTEM et CZERNIAK (500): le test de Gordon est positif chez les six enfants cœliaques en évolution. L'épreuve est répétée chez trois d'entre eux en régime sans gluten et elle donne alors un résultat normal. Dans l'observation de LAPLANE (374), la demi-vie de l'albumine marquée par ^{131}I est seulement de huit jours. Parallèlement, l'élimination fécale de radioactivité est beaucoup plus élevée que normalement.

Comme l'ont montré VESIN et coll. (591), la déperdition intestinale des protéines n'est pas parallèle à la malabsorption intestinale de l'entéropathie du gluten. Quand les deux troubles sont concomittants, l'entéropathie exsudative réagit beaucoup plus rapidement à la suppression ou à la réintroduction du gluten (97).

III. — Maladies digestives diverses

A. — AFFECTIONS INTESTINALES

La déperdition intestinale des protéines plasmatiques a été démontrée dans des affections intestinales, telles que la *colite ulcéreuse* et l'*iléite régionale*. Dans la série de STEINFELD et coll. (553), 33 % de ces malades sont hypoprotéinémiques. A l'origine de ce déficit, STEINFELD trouve un « hypercatabolisme ». Or, WELCH (605) avait déjà constaté, vingt ans plus tôt, une augmentation de l'azote fécal

dans la colite ulcéreuse. En 1960, STEINFELD (557) estime que l'hypercatabolisme est dû à une déperdition digestive des protéines du plasma. De nombreuses publications apportent des résultats concordants (60, 144, 525, 544). WETTERFORS (609) constate la disparition de l'hypoalbuminémie de la colite ulcéreuse après colectomie.

Mais colite ulcéreuse (178) comme iléite régionale (57, 79) surviennent rarement chez l'enfant ou chez le nourrisson, tout comme la *maladie de Whipple* (87), dans laquelle LASTER (376) démontre la possibilité d'une entéropathie exsudative réversible avec le traitement de cette affection.

Le *mégacolon congénital* peut réaliser, chez le nourrisson, un syndrome d'hypoprotéinémie ayant une apparence idiopathique (52, 259). A son origine, il est possible d'affirmer la déperdition digestive des protéines du plasma (108, 446). Dans de tels cas, la radiologie permet de retrouver des images d'œdème de la muqueuse colique avec pseudopolypose généralisée (184).

En plus de la maladie cœliaque, d'autres maladies ou lésions de l'intestin sont capables de réaliser chez l'enfant (155), comme chez l'adulte (23, 73, 323) des syndromes de malabsorption intestinale, dont l'expression clinique réalise chez l'enfant le tableau de maladie cœliaque: la dénutrition, les anomalies des selles et le gros ventre. Or, il apparaît que la plupart des causes que l'on retrouve à l'origine de ces « *syndromes cœliaques* » peuvent être aussi responsables d'entéropathie exsudative.

Parmi ces maladies, il faut insister sur celles qui réalisent un *blocage de la circulation lymphatique entéro-mésentérique*. Dès 1937, FAIRLEY (181) et MENDES-FERREIRA (414) décrivent chez l'adulte des tableaux de sprue par atteinte tumorale ou infectieuse des ganglions mésentériques. Cinq ans plus tard, HURST et RYLE (305) publient une observation semblable. En 1949, KIPPEN (355) rapporte un lymphoblastome du grêle responsable d'hypoprotéinémie avec œdèmes généralisés. L'observation de lymphosarcome de SLEISINGER (542) comporte une malabsorption intestinale sévère; pour SCUDAMORE et GREEN (527),

7 % des lymphomes du grêle ou du mésentère s'accompagnent de malabsorption. La recherche de l'entéropathie exsudative au cours de ces atteintes lymphatiques intestinales s'est rapidement avérée fructueuse (46, 412, 446, 556, 296). L'obstruction lymphatique a été également incriminée à l'origine de l'entéropathie exsudative de certaines granulomatoses intestinales (525). Elle est probablement la cause de celle que l'on retrouve dans le cas de sympathoblastome de PLENERT (476). L'importance de ce facteur lymphatique dans la déperdition digestive des protéines plasmatiques est apparue avec la description par WALDMANN (595) du syndrome des « lymphangiectasies intestinales » que nous étudierons plus loin.

A côté des obstructions lymphatiques, prennent place les *fistules et sténoses intestinales*, qui peuvent être à l'origine d'exsudation comme de malabsorption. Dans certaines observations, la sténose intestinale complique une maladie préexistante qui peut elle-même causer une entéropathie exsudative (391). Mais, dans celles de NUSSLE et BARANDUN (446), de VESIN et coll. (591), de HOLMAN (296), le traitement chirurgical de la sténose a entraîné la disparition de la déperdition des protéines plasmatiques. On peut en rapprocher les tests de Gordon positifs rapportés par VEDOVINI (586) au cours de l'invagination intestinale de l'enfant.

Une autre cause de malabsorption et d'entéropathie exsudative mise récemment en évidence est le *trouble de la circulation artérielle mésentérique*. En 1953, De LANGEN (149) avance que la stéatorrhée peut être due à un trouble circulatoire intestinal. JOSKE (335) démontre, en 1958, l'existence d'une malabsorption intestinale après occlusion temporaire de l'artère mésentérique supérieure par un embol. La même année, SHAW (534) rapporte des faits semblables. Il en est de même dans les observations récentes de VARAY (584), HIVET (291), DEPARIS (153). Celle de DELBARRE (151) s'accompagne d'hypoprotéïnémie et de dénutrition. L'entéropathie exsudative est démontrée dans l'observation de ZUIDEMA (631) où l'embolectomie mésentérique néga-

tive le test de Gordon. Cette pathologie artérielle revêt toutefois moins d'importance chez l'enfant que chez l'adulte; nous aurons l'occasion d'y revenir plus loin. Notons aussi qu'un des malades atteint de « syndrome de l'artère mésentérique » du travail de HYDE (306) souffrait de diarrhée.

B. — AFFECTIONS DIGESTIVES EXTRA-INTESTINALES

1° *Affections pancréatiques.*

La déperdition des protéines plasmatiques ne prête pas à discussion lorsqu'elle est due à une fistule lymphatico-digestive apparaissant au décours d'une crise de pancréatite aiguë (606). Plus intéressante est la recherche d'une entéropathie exsudative au cours de la *mucoviscidose*. L'hypoprotéïnémie qui, chez le nourrisson, peut représenter précocement le seul symptôme biologique de l'affection, est avant tout due au trouble de la digestion des protéines. Elle peut être aggravée par un apport protéique qualitativement déséquilibré (189). Di SANT'AGNESE (155) fait encore intervenir une malabsorption intestinale proprement dite. On a aussi fait jouer un rôle à l'entéropathie exsudative. Cependant, l'existence de protéines plasmatiques dans les liquides digestifs ou dans les selles (484) peut ne représenter que la déperdition digestive physiologique de ces protéines non dégradées à cause de l'insuffisance enzymatique présente dans la maladie. Moins discutable est l'observation de MERTZ (416), où le test de Gordon très positif se négative lorsque l'enfant normalise sa protéïnémie. Pour cet auteur, la déperdition de protéines plasmatiques est consécutive à des lésions intestinales secondaires à l'affection. Etudiant trois cas de mucoviscidose grave par la méthode de JEEJEEBHOOY, PITTMAN (472) constate l'absence de déperdition digestive. Dans ses cas, l'hypoalbuminémie est simplement due à l'hémodilution, signe d'une insuffisance cardiaque infraclinique.

2° On a aussi voulu décrire des entéropathies exsudatives au cours des *atteintes hépatiques chroniques*. Bien que

l'on puisse y découvrir la malabsorption en dehors de la rétention biliaire (565), la recherche d'une déperdition de protéines plasmatiques s'est avérée négative (526, 451, 174), sauf dans l'étude de SPARCHEZ et coll. (546) où la diminution de la demi-vie de l'albumine ^{131}I s'accompagne d'une augmentation de la déperdition fécale iodée.

Bien qu'il ne s'agisse plus là d'une affection digestive, il est encore possible de citer ici le *Kwashiorkor*. L'hypoalbuminémie présente dans ce syndrome carentiel est due à une diminution de la synthèse hépatique (225), réversible après traitement (168). Par le test de Gordon, COHEN et METZ (116) démontrent l'existence d'une entéropathie exsudative 10 fois sur 12 cas de Kwashiorkor; celle-ci expliquerait le rôle des diarrhées dans l'apparition de la symptomatologie clinique. Rappelons que PURVES (482) pense que l'augmentation de l'élimination fécale de P.V.P. est due à la diarrhée elle-même dans ses cas de Kwashiorkor et qu'elle n'implique donc pas l'existence d'une déperdition protéique.

IV. — Entéropathie exsudative au cours d'affections cardio-vasculaires

Parmi les affections non digestives capables d'entraîner l'apparition d'une entéropathie exsudative, les affections cardio-vasculaires et, en premier lieu, la péricardite constrictive, tiennent la première place. Ce chapitre a fait récemment l'objet d'une revue générale de PLAUTH, WALDMANN et coll. (475).

La péricardite constrictive, rare chez le jeune enfant, devient fréquente dans la deuxième décade de la vie: 22 sur 72 malades de COOLEY (127) ont moins de 20 ans. Parmi les 10 cas de péricardite constrictive au cours desquels on a démontré l'exsudation intestinale de protéines, l'un concerne un enfant de deux ans (142), un autre un enfant de 6 ans (cas de PLAUTH). Le cas de JIMENEZ-DIAZ (328) concerne un adolescent de 17 ans.

A. — L'HYPOPROTÉINÉMIE
AU COURS DE LA PÉRICARDITE CONSTRICTIVE

1° *Fréquence de l'hypoprotéinémie.*

Dans l'insuffisance cardiaque avec œdèmes, l'hypoalbuminémie est fréquente puisque, sur une série de 100 cas, HERRMAN (285) trouve une diminution constante du taux sérique de cette protéine. Dans une revue portant sur 53 cas de péricardite constrictive (463), les protéines plasmatiques sont à un taux inférieur à 60 g/l dans 17 des 30 cas dont le taux protéique a été déterminé dans le plasma.

2° *Syndrome d'hypoprotéinémie « isolée » au cours de la péricardite constrictive.*

En 1941, STADLER (550) découvre à l'autopsie d'un enfant de 13 ans une péricardite constrictive. Or, depuis 7 mois, l'enfant présentait un tableau évoquant l'hypoprotéinémie idiopathique. Une année plus tard, Mc QUARRIE (402) rapporte l'observation d'un enfant de huit ans considéré comme porteur d'une hypoprotéinémie idiopathique depuis deux ans. Après rectification du diagnostic, la péricardectomie entraîne la guérison de l'hypoprotéinémie. Il faut ensuite attendre 10 ans pour que l'on note à nouveau la possibilité de l'association d'une péricardite constrictive et d'un tableau d'hypoprotéinémie avec œdèmes. Mc KUSICK (401) souligne la rapide disparition de l'hypoprotéinémie après la péricardectomie.

3° *Conception ancienne de l'hypoprotéinémie dans la péricardite constrictive.*

L'hypoprotéinémie a longtemps été considérée comme secondaire à l'insuffisance hépatique, elle-même due à la cardiopathie. Mc QUARRIE (402) admet que la péricardectomie permet un rétablissement des fonctions de synthèse du foie en diminuant la congestion passive de cet organe. La même explication est adoptée par KUIPERS (365), en 1955, à propos d'une nouvelle observation chez un enfant

de sept ans dont l'hypoprotéinémie disparaît après péricardectomie. Cependant, au cours de la même année, BAUMAN (38) étudie le métabolisme de l'albumine marquée par ^{131}I au cours de l'insuffisance cardiaque. Il montre que la synthèse de cette protéine est peu perturbée dans ces états. GIMLETTE (217) souligne la rareté de l'insuffisance hépatique dans la péricardite constrictive.

B. — L'ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE AU COURS DE LA PÉRICARDITE CONSTRICTIVE

En 1960, JIMENEZ-DIAZ et coll. (328) étudient le métabolisme de l'albumine marquée par ^{131}I dans un cas de péricardite constrictive avec hypoprotéinémie. Le catabolisme de cette protéine est supérieur à la normale et il existe une déperdition excessive de ^{131}I dans les selles. La péricardectomie normalise le métabolisme de l'albumine en faisant disparaître la perte fécale de protéines plasmatiques, comme la stéatorrhée qui accompagnait l'hypoprotéinémie. L'année suivante, CATTAN et VESIN (101), ainsi que OEFF (450), retrouvent l'augmentation du catabolisme de l'albumine sérique dans la péricardite constrictive. Dans leurs observations, la péricardectomie normalise aussi ce catabolisme. DAVIDSON, WALDMANN et coll. (142) démontrent à la fois la destruction accélérée et la déperdition fécale de l'albumine dans trois cas de péricardite constrictive, comme dans un cas de communication interauriculaire avec insuffisance cardiaque. Ces auteurs pensent que l'augmentation de la pression veineuse, secondaire à l'insuffisance cardiaque, entraîne des altérations lymphatiques au niveau des parois digestives. De ce dysfonctionnement lymphatique dépendrait la déperdition digestive d'albumine. Sur six cas étudiés au moyen de l'albumine ^{131}I par PETERSEN et OTTOSEN (468), trois sujets atteints de péricardite constrictive ont une perte intestinale de protéines plasmatiques. Le test de Gordon donne une élimination fécale supérieure à 1 %. La stéatorrhée, présente dans ces observations, n'est habituellement pas due à une malabsorption intestinale, comme

le démontre le test à l'acide oléique marqué: la fuite intestinale se ferait aux dépens de la lymphe, riche en protéines du plasma et en lipides. La stase lymphatique au niveau du tube digestif et du foie, secondaire à l'hyperpression veineuse, serait responsable de l'entéropathie exsudative. Cependant, la péricardectomie n'a pas toujours d'effet spectaculaire sur l'hypoprotéinémie; il est possible d'évoquer dans ces cas l'existence de lésions obstructives des vaisseaux lymphatiques médiastinaux par le même processus inflammatoire qui a lésé le péricarde (293). Dans une observation où l'hypoprotéinémie n'a pas été améliorée par la péricardectomie, PETERSEN et HASTRUP (467) découvrent, à l'autopsie, des lésions lymphatiques organisées au niveau de la paroi intestinale et analogues à celles décrites par WALDMANN (595). Dans son observation, PLAUTH (475) constate, par des études répétées au moyen de l'albumine marquée par ^{131}I et par ^{51}Cr , que la guérison de l'entéropathie exsudative survient plusieurs mois après la péricardectomie.

C. — CONCLUSIONS

1° L'entéropathie exsudative est responsable de syndromes d'hypoprotéinémie dans des cas de péricardite constrictive. La disparition souvent rapide du dysfonctionnement digestif après traitement de l'affection cardiaque permet d'expliquer celui-ci par les conditions hémodynamiques réalisées par cette affection. Des lésions lymphatiques surajoutées sont cependant capables d'altérer ou de retarder les résultats de la péricardectomie.

2° D'autres affections cardiaques ont le même retentissement digestif. Nous avons déjà cité l'observation d'entéropathie exsudative au cours d'une communication interauriculaire avec insuffisance cardiaque (142). DÖLLE (157) démontre l'existence de l'entéropathie dans un de ses deux cas de cardiomégalie familiale. Le test de Gordon s'est négativé après traitement de l'insuffisance cardiaque. La

même évolution est décrite dans l'observation de DEGEORGE, MILHAUD et SAFAR (147 bis).

La déperdition digestive doit de même participer, à côté de la malabsorption, aux troubles du métabolisme des graisses mis en évidence par BERKOWITZ (53) dans 56 % des cas de défaillance cardiaque chronique à la suite des travaux de HAKKILA (268) et de JONES (333).

V. — Anémies hypochromes de l'enfance

L'anémie hypochrome est fréquente chez les sujets atteints d'hypoprotéinémie idiopathique; elle est curable par le fer. Déjà, en 1934, HAWKSLEY (277) insistait sur le rôle du tube digestif dans la genèse des anémies hypochromes de l'enfant. Il faisait jouer un rôle à l'achlorhydrie gastrique, aux troubles de l'absorption, ainsi qu'aux hémorragies gastro-intestinales occultes. L'intervention d'une gastro-entéropathie exsudative au cours de ces anémies mérite actuellement d'être discutée. Mais, avant de l'étudier dans l'anémie hypochrome, il faut envisager le cas particulier de la sidéropénie associée à l'hypocuprémie.

A. — LE SYNDROME ANÉMIE

FERRIPRIVE-HYPOCUPRÉMIE-HYPOPROTÉINÉMIE

Alors que la carence en cuivre est très rare dans les anémies ferriprives (92), ULSTROM et coll. (582) décrivent en 1956, chez le nourrisson, un syndrome associant une anémie ferriprive, une hypocuprémie et une hypoprotéinémie transitoire. Ils ne trouvent aucune origine carentielle à ce syndrome, contrairement à STURGEON et BRUBAKER (564) qui décrivent, la même année, une anémie ferriprive associée à une hypocuprémie et à une hypoprotéinémie, mais chez des enfants soumis à un régime lacté exclusif. Ainsi, à propos de nouvelles observations, ZIPURSKY (630), comme LAHEY (367), admettent que cette triple association peut avoir deux origines. Dans un cas, elle est carentielle: la correction de la sidéropénie par le fer entraîne la gué-

raison de l'hypoprotéïnémie, mais non de l'hypocuprémie. Dans l'autre cas, le syndrome survient sans facteurs carentiels et son étiologie reste, en partie, obscure. Cependant, ULSTROM (583) constate qu'il existe chez ces enfants un trouble de l'incorporation des acides aminés marqués dans les protéines du plasma, associé à une dégradation excessive de ces protéines. Il s'agit donc, là encore, d'une entéropathie exsudative transitoire, responsable de la dégradation exagérée des protéines du plasma. Le trouble de l'incorporation des acides aminés ne reflète que l'état de saturation de l'organisme en ces précurseurs des protéines. Chez ces malades, l'hyposidérémie serait secondaire à l'hypoprotéïnémie et due à la diminution du taux de la sidérophiline.

La signification de l'hypocuprémie, qui singularise le syndrome, est discutée. Elle est décrite au cours des syndromes néphrotiques (98), dans les entéropathies exsudatives (560) et serait alors secondaire à la diminution du taux sérique de coéruloplasmine (408). On la retrouve aussi dans les malabsorptions intestinales (561) et dans le Kwashiorkor (368) où elle est secondaire à la carence protéique. Mais la carence en cuivre, responsable chez le porc d'une anémie grave, ne s'est longtemps vue attribuer aucun rôle pathologique chez l'homme. Il faut attendre 1964 pour que CORDANO (132) décrive chez quatre nourrissons athrepsiques, soumis au régime lacté exclusif, un tableau voisin de l'anémie expérimentale du porc : il associe une anémie grave, une neutropénie et des troubles osseux à une hypocuprémie ; le syndrome disparaît dans les quatre cas après administration de cuivre.

B. — ANÉMIES HYPOCHROMES FERRIPRIVES

L'équilibre du métabolisme du fer est précaire dans le premier âge (179) et la sidéropénie est habituellement d'origine carentielle. Mais la carence n'est pas le seul facteur qui puisse contribuer à l'éclosion de l'anémie.

En utilisant ^{59}Fe , HOAG (292) trouve fréquemment des hémorragies intestinales occultes chez ses enfants anémiques. FULLERTON (205) avait déjà constaté la fréquence de l'anémie chez le nourrisson recevant du lait de vache. On pense qu'elle est due à la carence martiale, ainsi qu'aux troubles digestifs que peut engendrer ce mode d'alimentation. Cependant, HEINER (278) démontre qu'une sensibilisation au lait de vache est capable de provoquer des hémorragies intestinales ou pulmonaires responsables d'anémie. C'est ainsi que WILSON, HEINER et LAHEY (613) découvrent chez des enfants atteints d'anémie ferriprive et nourris au lait de vache, des hémorragies digestives occultes et une augmentation de la déperdition des protéines plasmatiques dans l'estomac. Ces enfants sont habituellement hypoprotéïnémiques et 80 % d'entre eux ont dans leur sérum des précipitines contre le lait de vache cru.

WILSON et coll. (614), étudiant cinq cas d'anémie hypochrome, montrent que, dans trois cas sur cinq, la perte fécale de sang est nettement plus importante avec un régime comportant du lait de vache homogénéisé qu'avec un apport à base de soja ou de lait évaporé; la perte fécale de sang persiste après la correction de l'anémie et ne semble donc pas dépendante de cette dernière. Dans ces conditions, les auteurs admettent qu'une allergie aux protéines thermostables du lait de vache entraîne une atteinte gastro-intestinale responsable d'hémorragies et d'une déperdition de protéines plasmatiques. Cette conception soulève certaines critiques. HEINER lui-même (280) a récemment passé en revue les difficultés rencontrées dans l'interprétation de l'allergie au lait de vache. NAIMAN et coll. (437) établissent différemment la liaison entre allergie au lait, sidéropénie et dysfonctionnement gastro-intestinal. Chez l'adulte, l'étude des biopsies gastriques a montré la fréquence des lésions histologiques de type atrophique qui accompagnent l'achlorhydrie de l'anémie ferriprive (106, 143). BADENOCH (22) constate que le traitement martial entraîne la guérison des lésions des parois gastriques et intestinales; avec restauration de la sécrétion gastrique. Comme ces au-

teurs, NAIMAN attribue un rôle primitif à la sidéropénie dans les manifestations gastro-intestinales des anémies hypochromes. On sait que le fer entre dans la composition des cytochromes-oxydases et peroxydases. Ces ferments sont nécessaires à tous les tissus en voie de croissance rapide, ce qui est le cas de la muqueuse intestinale. La carence martiale détermine un défaut de production des cytochromes, entraînant des lésions des muqueuses digestives. Celles-ci expliqueraient aussi bien les hémorragies digestives que le passage anormal de protéines non dégradées du lait dans le milieu sanguin. Ainsi, l'allergie au lait de vache serait secondaire à la sidéropénie: dans ce cas, toutes les manifestations disparaissent avec le traitement martial, contrairement à ce qui se produit dans les observations de WILSON et coll. (614).

Que l'allergie au lait de vache soit le fait primitif, ou que ce soit la sidéropénie qui entraîne l'allergie, l'hypoprotéïnémie rencontrée dans ces anémies peut être due à une entéropathie exsudative. Cependant, la déperdition digestive des protéines du plasma n'y a pas encore été clairement démontrée. WILSON (613) caractérise dans le liquide gastrique de ses enfants anémiques des taux trop importants de protéines plasmatiques, mais l'achlorhydrie elle-même est capable d'avoir influencé ses résultats, puisqu'elle ne permet pas une dégradation normale des protéines déperdues dans l'estomac. Il est néanmoins certain que l'anémie ferriprive est capable d'entraîner par elle-même une malabsorption digestive (437) comme la malabsorption primitive une carence en fer (481).

VI. — **Hypogammaglobulinémies et entéropathie exsudative**

L'hypogammaglobulinémie peut résulter d'une déperdition ou d'un défaut de synthèse de cette protéine. Dans le défaut de synthèse, le déficit protéique porte uniquement sur la gamma-globuline et sur les autres immuno-globu-

lines, et le taux global des protéines du sérum reste pratiquement inchangé. Au contraire, dans l'hypogammaglobulinémie par déperdition, le déficit sérique n'est pas sélectif : il atteint l'albumine comme les gamma-globulines et il existe une hypoprotéinémie globale. Des situations plus complexes peuvent être réalisées par l'association, chez un même malade, d'un trouble de synthèse et d'une déperdition de la protéine.

A. — HYPOGAMMAGLOBULINÉMIES ET MANIFESTATIONS INTESTINALES

Rapidement après la description des agammaglobulinémies, est apparue la fréquence de leur association à des manifestations intestinales. SANFORD (517), SASLAW (518) remarquaient l'existence d'une malabsorption intestinale dans des observations d'hypogammaglobulinémie acquise de l'adulte. Dans le cas de SASLAW, les épisodes infectieux débutent à l'âge de trois ans, tandis que la stéatorrhée n'apparaît qu'à l'âge adulte. D'autres auteurs décrivent des faits semblables (126, 337, 497, 629) et GITLIN (228) admet l'existence de 20 % de manifestations intestinales patentes dans les hypogammaglobulinémies acquises de l'adulte. La base de leur traitement est l'administration de gamma-globulines (102). Mais, si l'on excepte la lymphocytophtisie de Glanzmann où, comme dans la cachexie de l'animal thymectomisé à la naissance (274), les manifestations intestinales sont majeures (514), l'association de troubles digestifs à l'hypogammaglobulinémie congénitale est plus rare. On ne trouve dans la littérature que les observations de ALLEN (10), concernant deux frères, et celles de BERNHEIM et coll. (56) chez deux jumeaux de sexe différent. L'observation de PELKONEN (465) concerne une hypogammaglobulinémie congénitale d'apparition tardive.

Les rapports existant entre ces manifestations intestinales et l'hypogammaglobulinémie sont discutés. Certains auteurs ont admis une simple coïncidence (10). KABLER

(337) remarque l'absence d'action des gamma-globulines sur la diarrhée. L'hypogammaglobulinémie serait secondaire à la déperdition digestive de protéines dans l'observation de ARON (20). Cependant, l'expression du déficit gammaglobulinémique précède les signes intestinaux dans la moitié des cas (302). Il est donc permis de penser que ces phénomènes intestinaux sont secondaires à l'hypogammaglobulinémie. Les arguments anatomiques militent dans le même sens: COTTIER et BARANDUN (134) décrivent à l'autopsie d'agammaglobulinémiques des lésions de fibrose diffuse du tube digestif, ainsi que des lymphangiectasies régionales secondaires à l'oblitération des sinusoides des ganglions lymphatiques.

B. — L'HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE DANS L'ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE

Dans les observations d'entéropathie exsudative de HOLMAN (296) et de VESIN (588), le traitement, chirurgical dans un cas, diététique dans l'autre, a fait disparaître la déperdition digestive des protéines plasmatiques antérieurement prouvée par les tests. Les œdèmes, comme l'hypoalbuminémie, disparurent mais l'hypogammaglobulinémie a subsisté. Cette évolution dissociée de l'hypogammaglobulinémie est en accord avec l'hypothèse de BARANDUN (28), selon laquelle l'hypogammaglobulinémie est capable de réaliser une entéropathie avec déperdition des protéines du plasma. Le traitement de l'entéropathie fait disparaître la déperdition, mais le trouble de base, c'est-à-dire l'hypogammaglobulinémie par trouble de synthèse, demeure. WALDMANN et LASTER (597) ont entrepris une étude d'ensemble du métabolisme de l'albumine au cours des hypogammaglobulinémies: l'hypoalbuminémie est présente dans 20 cas sur une série hétérogène de 24 cas d'hypogammaglobulinémie. Les études isotopiques, réalisées dans 6 cas, montrent la réalité d'une déperdition digestive de protéines plasmatiques au cours de certaines hypogammaglobulinémies par défaut de synthèse.

Les rapports entre gamma-globulines et intestin revêtent donc deux aspects :

Dans le premier, l'entéropathie exsudative entraîne l'apparition d'une hypogammaglobulinémie dont les manifestations cliniques restent souvent mineures (55).

Dans l'autre, l'hypogammaglobulinémie, par le biais des lésions intestinales qu'elle favorise, engendre une entéropathie exsudative, accentuant le déficit gammaglobulinique et génératrice d'hypoalbuminémie. Ceci explique vraisemblablement un certain nombre d'observations d'hypoprotéinémie par déperdition digestive dans lesquelles les accidents infectieux sont majeurs. IVERSEN (329) constate l'absence de plasmocytes chez son malade décédé après un épisode septique.

VII. — Les lymphangiectasies intestinales de Waldmann

Malgré la richesse et la diversité de ces étiologies, il reste des entéropathies exsudatives dont la cause ne paraît pas évidente. Une partie d'entre elles correspond au tableau décrit en 1961 par WALDMANN, STEINFELD et coll. (595), sous la dénomination de « lymphangiectasies intestinales ». Caractéristique sur le plan histologique, il correspond à une symptomatologie assez particulière.

A. — TABLEAU CLINIQUE

Affection rare, c'est cependant une cause fréquente de l'entéropathie exsudative chronique, puisque responsable de la déperdition des protéines dans 12 cas rapportés par WALDMANN.

Les œdèmes apparaissent habituellement chez le jeune; toutefois une observation de WALDMANN concerne un sujet de 28 ans et NUGENT (445) vient de rapporter une observation où ils débutent à l'âge mûr. Leur évolution au long cours est entrecoupée de poussées et, fait caractéristique dans certaines observations, les œdèmes peuvent être asymétriques en dehors de ces poussées. Il en est ainsi dans

trois des observations de WALDMANN, ainsi que dans les observations de STOELINGA (562), et de NUSSLE et BARANDUN (446). La majorité des malades ont, au moins à un moment de leur évolution, de la diarrhée; la stéatorrhée est fréquemment signalée (512).

Du point de vue biologique, en dehors de l'hypoprotéïnémie à laquelle correspond une baisse de l'albumine et des globulines gamma, il existe une lymphopénie fréquente. Quant aux épanchements péritonéaux, ils sont souvent chyleux. Les autres éléments du bilan biologique sont ceux de l'entéropathie exsudative. WALDMANN insiste sur l'absorption intestinale normale des hydrates de carbone.

B. — CARACTÈRES DES LÉSIONS

Déjà à la laparotomie, il est possible de constater, comme dans les observations de NUSSLE (446) ou de JARNUM et PETERSEN (315), des modifications de l'intestin grêle qui est œdémateux et dont la séreuse, parcourue par des vaisseaux lymphatiques dilatés, est parfois recouverte d'exsudats fibrineux. Au voisinage de ces lymphatiques dilatés, comme dans les ganglions mésentériques, des nodules jaunâtres sont constitués par des macrophages spumeux renfermant des graisses neutres et ne prenant pas le P.A.S. A la coupe, la musculuse du grêle apparaît colorée en rouge-brun dans sa couche externe. Cette coloration est due à la présence d'un pigment dans les cellules musculaires qui, histochimiquement, s'apparente au pigment céroïde déjà retrouvé par PAPPENHEIMER (459) dans une observation semblable. Ces constatations ne sont possibles qu'à la laparotomie. Il n'en est pas de même des lésions siégeant au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse que l'on peut mettre en évidence par la biopsie du grêle réalisée par voie orale. Celle-ci permet tout d'abord de constater l'absence d'« atrophie villeuse ». Mais les villosités peuvent paraître trop larges et avoir un aspect papillaire; cette dilatation des villosités est due à la présence dans la muqueuse et la sous-muqueuse de lymphangiectasies.

C. — ETIOPATHOGÉNIE DE LA MALADIE

Les blocages lymphatiques mésentériques sont capables de réaliser une entéropathie exsudative; la présence dans la maladie de Waldmann de lymphangiectasies au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse du grêle évoque donc une sténose des voies de drainage de la lymphe intestinale en aval.

Si cette sténose, responsable des lymphangiectasies, peut être acquise, comme dans l'observation de PETERSEN et HASTRUP (467), elle paraît avoir, le plus souvent, une origine malformative. Étudié récemment par GODART et coll. (242), le développement embryologique des lymphatiques se ferait non par croissance centrifuge à partir du système veineux (513), mais par confluence centripète de fentes mésenchymateuses indépendantes du système veineux (24, 304, 340). Un défaut de confluence peut ainsi entraîner une absence de communication entre lymphatiques périphériques ou viscéraux et troncs collecteurs lymphatiques.

En faveur de l'origine malformative des lymphangiectasies intestinales de Waldmann, plaide le début précoce des manifestations cliniques, ainsi que la fréquente association d'épanchements chyleux signalée par WALDMANN. L'origine malformative des ascites chyleuses et des chylothorax, qui peuvent coexister chez le nourrisson (77), est pratiquement de règle lorsqu'ils surviennent spontanément dans l'enfance (21, 348). De même, l'existence d'œdèmes asymétriques montre que l'hypoprotéïnémie n'est pas la seule responsable de ces œdèmes (562) et fait soupçonner la coexistence d'un lymphœdème des membres. Ces lymphœdèmes peuvent aussi s'accompagner d'ascite chyleuse (600). Inversement, ROSEN et coll. (498) admettent que l'hypoprotéïnémie, parfois rencontrée dans le lymphœdème, ou au cours de l'ascite chyleuse chez l'enfant, est due à la présence concomitante des lymphangiectasies intestinales.

Depuis MILROY (425), on connaît l'incidence familiale du lymphœdème et l'on a, depuis, décrit cette dernière au cours des épanchements chyleux (383). Dans certaines fa-

milles, il est possible de retrouver des cas de lymphangiectasies intestinales et des cas de lymphoedème (562, 595).

L'origine malformative lymphatique des lymphoedèmes idiopathiques, soupçonnée par ELLIS (173) et par HOMANS, DRINKER et FIELD (298), a été démontrée en 1954 par KINMONTH et TAYLOR (352) avec l'introduction de la lymphangiographie. Il peut s'agir de dilatations lymphatiques, parfois responsables d'un reflux chyleux dans le membre atteint (243, 531), ou d'aplasies, ou d'hypoplasies des troncs lymphatiques du membre atteint.

L'association de malformations lymphatiques des membres aux lymphangiectasies intestinales a été aussi démontrée, au moyen de la lymphangiographie, par POMERANTZ et WALDMANN (479). Dans trois des cas explorés, ces auteurs constatent l'existence d'hypoplasies lymphatiques, soit au niveau des membres inférieurs, soit au niveau des lymphatiques pelviens ou rétropéritonéaux. Cette association correspond au « chylous reflux syndrome II » de KINMONTH et TAYLOR (353). Dans le quatrième cas, l'anomalie siège au niveau du canal thoracique lui-même et, malgré l'entéropathie exsudative, les lymphangiectasies intestinales sont absentes : c'est la malformation du canal thoracique qui paraît responsable de l'entéropathie. Dans le cas de HOLT (297), les lymphangiectasies intestinales, confirmées par biopsie du grêle, s'accompagnent d'une malformation lymphangiomateuse d'un membre supérieur.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION I

L'enfant M. Car..., âgé de cinq mois, est hospitalisé à la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture le 28-12-1962 pour des œdèmes généralisés.

A. — *Antécédents familiaux*

Les parents, non consanguins, sont bien portants, mais la mère est porteuse d'une luxation congénitale de hanche. On ne retrouve dans la famille aucun autre antécédent pathologique et les recherches biologiques effectuées chez les parents se révéleront normales.

A l'origine, Michel est fils unique. Mais, en janvier 1964, il aura un frère dont la première enfance s'effectuera sans incident. Les examens biologiques pratiqués chez lui se montreront eux aussi normaux.

B. — *Histoire de la maladie*

Michel est né le 19-7-1962. Il pèse 3 kg au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux. Nourri au sein pendant trois mois, il reçoit ensuite du lait concentré sucré et des farines. L'apport vitaminique est négligé.

Déjà à la naissance, les parents ont remarqué que les membres inférieurs sont d'un volume anormal. Ceci se précise dans les mois suivants. A l'âge de deux mois, l'abdomen augmente lui aussi de volume. Aucun autre signe anormal n'est constaté en dehors de la survenue d'épisodes diarrhéiques spontanément régressifs.

C. — *Examen clinique*

A l'entrée, l'enfant est très œdématié: il pèse 7,520 kg. Les œdèmes, très importants aux membres inférieurs, intéressent dans une moindre mesure la face et les membres supérieurs. Ils sont blancs, mous et prennent le godet.

Le ventre est distendu par une ascite. Il existe une hydrocèle bilatérale et le scrotum a le volume d'un poing d'adulte. Il n'y a pas d'hydrothorax.

Les téguments sont pâles. Les selles sont pâteuses et peu colorées; leur poids varie entre 50 et 100 g/24 heures.

D. — *Examens biologiques*

Ils permettent de découvrir une hypoprotéinémie qui va se révéler constante au cours de l'évolution. A l'entrée, le taux des protéines du plasma est de 45 g/l. En électrophorèse sur papier, la plupart des fractions protéiniques sont diminuées, mais le déficit porte surtout sur l'albumine et sur les gamma-globulines. Le taux de globulines alpha-1 et alpha-2 sont plus variables dans le temps et sont légèrement élevés lors de plusieurs déterminations. En immuno-électrophorèse sur gélose, les arcs de globulines bêta-2A et bêta-2M sont absents.

Les taux des lipides et du cholestérol sanguin sont plutôt bas: respectivement à 3,28 et 1,01 g/l.

Les urines ne renferment pas d'albumine lors de dosages répétés.

L'hémogramme montre une anémie hypochrome: 3 000 000 d'hématies par mm³ et 65 g d'hémoglobine par litre. Les leucocytes sont au nombre de 9 600 par mm³ et comportent 62 % de polynucléaires neutrophiles, 43 % de lymphocytes, 4 % de monocytes; les éosinophiles sont rares.

Le fer sérique est au taux de 20 gamma pour 100 ml. Le cuivre à 0,40 mg/l. La calcémie à 84 mg/l. La calciurie est basse (de 14 à 64 mg/24 heures).

Il n'y a pas d'autres troubles électrolytiques. L'urée sanguine est de 0,20 g/l.

Le taux de prothrombine est à 100 % de la normale, la fibrinémie de 2,89 g/l. Les temps du thromboélastogramme sont normaux.

Les éliminations de stéroïdes urinaires sont normales pour l'âge: 2,2 mg de 17 céto-stéroïdes et 1,2 mg de 17 hydroxystéroïdes par 24 heures.

Il existe une hyperamino-acidurie de 320 mg/24 heures. En chromatographie, le nombre des acides aminés est peu important. A

signaler, lors de deux examens, la présence d'une tache assez importante correspondant à l'acide bêta-amino-isobutyrique.

Le liquide de l'ascite, ponctionnée à deux reprises, est chyliforme. Malheureusement, les lipides n'ont pas été dosés dans ces prélèvements. Les taux protidiques sont respectivement de 13,50 et de 18 g/l. L'électrophorèse montre la présence de toutes les fractions protéiques avec prépondérance des globulines bêta. Pour sa part, le liquide d'hydrocèle est citrin et très pauvre en protides (5 g/l).

Un tubage duodénal révèle la présence normale des enzymes pancréatiques. Test de la sueur, test d'iodurie provoquée après ingestion de lipiodol et test de digestion de la gélatine sont normaux.

En examen microscopique, les selles renferment des acides gras en abondance, ceci à plusieurs reprises. Mais, un dosage quantitatif de la stéatorrhée, en régime normal, et sur les selles de trois jours, ne montre qu'une élimination de 1 g/24 heures. Il n'y a pas de parasites dans les selles et les coprocultures sont toutes négatives.

Le test au D-xylose, après charge orale de 4 g, donne une élimination urinaire élevée de 34 % (urines de 5 heures).

E. — *Bilan radiologique*

La radiographie thoracique confirme l'absence d'hydrothorax. Le cœur est de volume normal (E.C.G. sans anomalies).

L'urographie intraveineuse visualise des cavités pyélocalicielles d'une morphologie habituelle et sécrétant dans les délais normaux.

Un transit gastro-duodénal ne montre aucune anomalie, alors que le transit du grêle se fait rapidement dans des anses légèrement dilatées dans leur ensemble, sans aspects d'hypersécrétion.

F. — *Evolution*

Il nous faut ici distinguer l'évolution à court terme et l'évolution à long terme.

Dans la première, sous l'influence d'une régime désodé (lait déchloruré), de perfusions de plasma et de l'administration de saludiurétiques, on assiste à une fonte des œdèmes et à une disparition de l'ascite : l'enfant perd 800 g et il ne persiste que de discrets œdèmes des membres inférieurs. Cette rémission clinique ne s'accompagne cependant pas de rémission biologique : la protéinémie reste au-dessous de 50 g/l. Le régime hyperprotidique ne l'influence pas et ne permet que d'augmenter l'élimination uréique urinaire qui passe de 2,08 à 5,13 g/24 heures. Par contre, un traitement

martial, administré per os, a rapidement raison de l'anémie hypochrome; le taux du fer sérique passe en un mois de 20 à 90 gamma pour 100 ml, tandis que, sans apport supplémentaire en cuivre, la cuprémie passe de 0,40 à 2,70 mg/l.

La mise à un régime sans gluten durant trois mois n'apporte aucune amélioration,



A l'âge de 7 mois :

Cedèmes généralisés, abdomen distendu par l'ascite, hydrocèle bilatérale.

Dans les mois suivants, apparaissent spontanément de nouvelles poussées caractérisées par une augmentation brutale du volume des œdèmes et une réapparition de l'ascite. En même temps, les selles, normales dans l'intervalle, deviennent liquides pendant les premiers

jours de la poussée. Le taux des protides sanguins est alors le plus souvent aux alentours de 40 g/l. Ces poussées durent quelques jours ou au plus pendant une semaine. Certaines régressent spontanément, tandis que d'autres nécessitent des perfusions de plasma



A l'âge de 18 mois :

Asymétrie des œdèmes des membres inférieurs.

ou d'albumine : lors de la poussée survenue en avril 1964, ces perfusions ont entraîné en deux jours une perte de poids de 1,400 kg.

A aucun moment l'enfant n'a présenté de manifestations tétaniques. Il n'est pas non plus possible d'évoquer chez lui une susceptibilité particulière aux infections : lors des hospitalisations, il a présenté plusieurs rhino-pharyngites sans gravité particulière ; la rougeole comme la varicelle ont eu une évolution bénigne.

Nous avons pu suivre cet enfant jusqu'en décembre 1964: il présente toujours une hypoprotéïnémie et des œdèmes.

Le taux des protides semble cependant augmenter progressivement, tout en restant inférieur aux taux normaux, tant pour l'albumine que pour les gamma-globulines. Les œdèmes se sont modifiés et, depuis un an, ont une topographie bien particulière; ils sont localisés aux membres inférieurs, mais tout à fait asymétriques: le

Evolution biologique

Dates	Prot. g/l	Lip. g/l	Chol. g/l	Hématies mm ³	Hb g/l	Fe %	Cu mg/l	Ca mg/l
21-12-62	44			3 000 000	75			
10- 1-63	45	7,56	1,01	4 700 000	132	74		84
18- 2	37	3,28		4 150 000	120	90	0,40	
26- 3	36	4,32	2,39	4 850 000	338	54		
17- 4	32	2,68	1,34	3 800 000	111	28		
9- 5	40			3 300 000	96			
11- 6	49	4,80	1,55	3 900 000	108	58	2,70	
6- 8	49	3,96	2,02	4 650 000	141	114		93
16-10	50	5,80	1,45	4 400 000	129			
22- 2-64	46			4 400 000	129			
6- 4	40					70		94
11- 6	55							
18-12	63							

membre inférieur droit est beaucoup plus œdématié que le membre inférieur gauche. Ces œdèmes, surtout au niveau du dos du pied sont devenus plus fermes; élastiques, ils prennent difficilement le godet. Nous rapporterons plus loin les résultats de la tentative de lymphangiographie.

Le développement staturo-pondéral est satisfaisant, puisqu'à 29 mois l'enfant mesure 88 cm et pèse 13,400 kg. L'âge osseux est normal de même que le développement dentaire et psycho-moteur.

L'enfant a longtemps été à un régime hyposodé, mais actuellement son régime est celui d'un enfant de son âge. Nous avons envisagé de prescrire un régime lipidique du type de celui prescrit par HOLT (297). L'amélioration spontanée qui semble se dessiner

nous y a fait surseoir, d'autant que de simples massages et le port d'une bande élastique ont permis une réduction importante des œdèmes des membres inférieurs.

Electrophorèse du 17-12-1964

	Pourcentages	Valeurs absolues g/l
Sérum-albumine	55	34,6
Alpha-1 glob.	5	3,1
Alpha-2 glob.	12	7,5
Bêta-glob.	13	8,2
Gamma glob.	15	9,5

G. — *Résumé de l'observation*

Un enfant, hospitalisé à l'âge de cinq mois, présente, depuis la naissance des œdèmes des membres inférieurs qui se sont progressivement généralisés, s'accompagnant d'ascite. Le bilan biologique met en évidence une hypoprotéïnémie responsable de ces œdèmes et qui ne peut facilement être rattachée à aucune de ses causes habituelles. Tandis que les perfusions de protéines plasmatiques et les mesures de déplétion hydrosodée ont une influence temporaire sur le syndrome œdémateux, l'hypoprotéïnémie persiste malgré différentes mesures diététiques : régime hyperprotidique, régime sans gluten. Au cours de l'évolution chronique, entrecoupée de poussées œdémateuses, la symptomatologie se modifie : en dehors de ces poussées qui s'espacent, les œdèmes se localisent aux membres inférieurs où ils deviennent asymétriques. Parallèlement, on assiste à une très lente remontée des protéines du plasma qui, à l'âge de 29 mois, restent cependant à des taux inférieurs à la normale.

Commentaires de l'observation I

A. — LE DIAGNOSTIC D'ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE

La description de cette observation reproduit le tableau habituel de l'hypoprotéïnémie idiopathique d'évolution chronique. Si l'on ne retrouve pas les complications tétaniques ou infectieuses, il existe des œdèmes au long cours, évo-

luant par poussées, pendant lesquelles ils s'accompagnent d'ascite. Les examens biologiques ont mis en évidence une hypoprotéinémie correspondant essentiellement à une diminution de l'albumine et des gamma-globulines. Ce déficit ne peut s'expliquer par une carence d'apport, ni par une insuffisance intestinale, ni par une autre atteinte viscérale patente, hépatique ou rénale. Cette hypoprotéinémie s'accompagne passagèrement d'une anémie avec hyposidérémie et hypocuprémie, comme dans les observations de SCHUBERT (522) ou d'ULSTROM (582). Il existe une hyperaminoacidurie comme dans les observations de BOUND et HACKETT (82), d'ILLINGWORTH (307), ou de FONTAN (192).

Test de Gordon
(M. CAR...)

Dates	Résultats chez le malade	Nombre de témoins	Résultats chez les témoins
17- 6-63	0,8 %	2	0,47 % 0,59 %
21-10-63	1,4 %	5	0,25 % 0,25 % 0,35 % 0,58 % 0,58 %

Remarques :

Les résultats des tests sont exprimés en pourcentage de la dose de radio-activité injectée retrouvée dans les selles de 4 jours.

Le premier test a été pratiqué avec une dose de 5 micro-curies, et le deuxième test avec 8 micro-curies.

Les témoins cités en référence sont des enfants ayant reçu le même jour que le malade la même quantité de P. V. P. marquée.

Cette hypoprotéinémie, d'apparence idiopathique est due à une déperdition digestive de protéines plasmatiques, démontrée par les résultats de l'épreuve de Gordon, réalisée à deux reprises, et par ceux des analyses immuno-chimiques effectuées dans les liquides digestifs et dans les selles. Dans ces dernières, en particulier, on trouve plusieurs protéines plasmatiques à des taux appréciables. Les gamma-

Recherche des protéines plasmatiques dans les liquides digestifs
par immunoprécipitation
(M. Caron)

Dates	Protéines testées	Sérum sanguin	Estomac	Grêle	Selles	Remarques
15-3-63	préalb. albumine alpha-2M beta-1S beta-2A beta-2M gamma	1/8 1/512 1/64 1/128 0 1/16 1/128	0 > 1/8 0 0 0 1 1/4		1/16 1/8 1/8 0 0 1/8 > 1/64	protidémie 38 g/l
23-4-63	préalb. albumine alpha-2M beta-1S beta-2A beta-2M gamma	1/32 1/512 1/64 1/64 1/4 1/32 1/64	0 > 1/16 0 0 0 1 1/8		1/8 1/16 0 0 0 1/8 1/128	protidémie 32 g/l
30-4-63	préalb. albumine alpha-2M beta-1S beta-2A beta-2M gamma	1/16 1/512 1/64 1/128 1/4 1/8 1/64			1/8 0 1/4 0 0 1/64	protidémie 32 g/l
17-6-63	préalb. albumine alpha-2M beta-1S beta-2A beta-2M gamma	1/32 1/128 1/4 1/512			1/16 1/4 1/4 0 0 1/512	protidémie 49 g/l injection de gamma- globuline
7-8-63	préalb. albumine alpha-2M beta-1S beta-2A beta-2M gamma	1/16 1/1000 1/128 1/128 0 0 1/64	0 1/8 0 0 0 0 0	0 1/16 0 0 0 1 1/2	1/4 0 1/2 0 0 1/32 1/32	protidémie 49 g/l
20-6-64	préalb. albumine alpha-2M beta-1S beta-2A beta-2M gamma	1/32 1/2000 1/512 1/1024 0 1/8 1/1000			1/4 1/2 1 0 0 1 > 1/64	protidémie 55 g/l perfusion de plasma

globulines, que l'on peut cependant retrouver normalement à cet âge, sont à des taux très élevés: elles atteignent le titre record de 1/512 après une injection intra-musculaire de gamma-globulines réalisée à titre prophylactique.

B. — RECHERCHE DE LA CAUSE
DE L'ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE

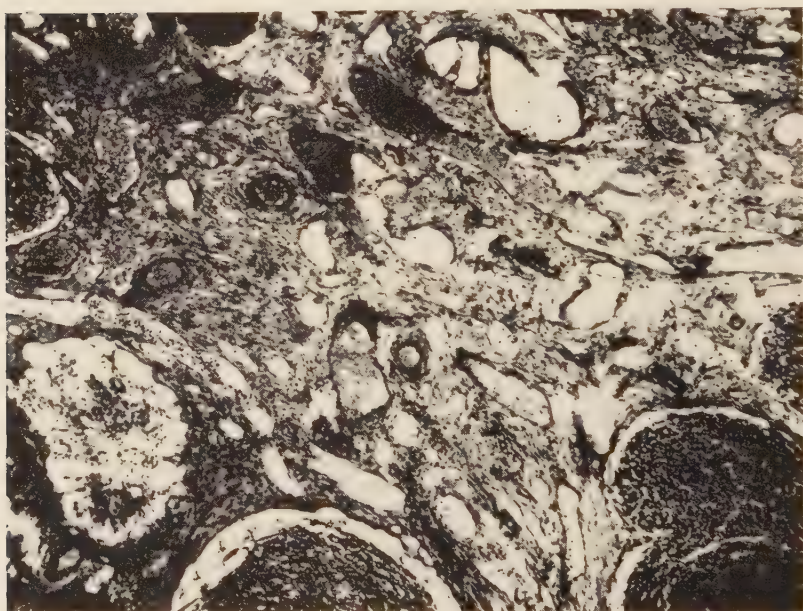
Il est relativement facile d'éliminer, par le bilan radiologique, un certain nombre d'affections gastriques et intestinales. La mucoviscidose peut être éliminée par les résultats du tubage duodénal, qui a permis de retirer un suc riche en ferments pancréatiques, ainsi que sur les résultats du test de la sueur, du test de digestion de la gélatine et du test d'iodurie provoquée.

Il en est de même de l'intolérance au gluten se manifestant sous la forme d'une entéropathie exsudative isolée. Même quand cette dernière paraît isolée, elle est habituellement accompagnée d'une malabsorption infraclinique. Ici, la stéatorrhée est minime. Quant au test du D-xylose, il révèle une très bonne absorption de ce sucre. Ce test, très employé dans le diagnostic de la malabsorption intestinale depuis les travaux de BENSON et coll. (48) et de CHRISTIANSEN et coll. (111), peut donner des résultats contradictoires chez le nourrisson (185, 477), mais il s'agit dans ces cas de fausses diminutions de l'absorption. On admet que l'enfant normal excrète 25 % ou plus de la dose ingérée (300, 393); dans notre observation, l'excrétion urinaire est de 34,3 % après activation de la diurèse (133). Enfin l'échec du régime d'exclusion permet de rejeter la maladie du gluten.

Il est encore possible d'éliminer une hypogammaglobulinémie congénitale, responsable d'entéropathie exsudative, elle-même génératrice de l'hypoprotéinémie globale. Malgré l'absence des infections répétées, caractéristiques de l'agammaglobulinémie, cette hypothèse a été un moment

envisagée du fait de l'impossibilité de trouver des anticorps, en particulier antistreptolysines et anticorps antipoliomyélitiques après vaccination. Ce n'est qu'à l'âge de deux ans que l'on a pu déceler dans le sérum de cet enfant du groupe O des anticorps réguliers anti-A et anti-B, et ceci à des titres faibles de 1/4. L'enquête familiale s'est révélée négative et le début de l'hypoprotéïnémie a été trop précoce pour

M. Car...



Biopsie ganglionnaire

Présence normale de follicules lymphoïdes bien développés.
Dans la médullaire, dilatation des capillaires lymphatiques.

évoquer ce diagnostic. Celui-ci a pu être totalement infirmé par la présence de plasmocytes au myélogramme et sur une biopsie ganglionnaire qui a par ailleurs montré la présence de follicules lymphoïdes tout à fait normaux.

C. — CETTE OBSERVATION
REPRÉSENTE VRAISEMBLABLEMENT
UN CAS DE « LYMPHANGIECTASIES INTESTINALES »
DE WALDMANN

Toutes les autres causes ont pu être éliminées; l'évolution au long cours de l'hypoprotéinémie s'accompagne d'une discrète stéatorrhée et d'une lymphopénie relative dans le premier âge. L'absorption du D-xylose est normale.

Il paraît important de noter que les œdèmes des membres inférieurs, qui persistent entre les poussées, deviennent asymétriques en cours d'évolution. Ceci nous a incité à tenter une lymphangiographie au niveau du membre inférieur droit qui était le plus œdématisé. Cet examen, effectué avec succès par ALTMAN (11) chez un enfant de 17 mois, a été réalisé dans notre cas à l'âge de 18 mois. L'injection de colorant (Patent Blue V), tant au niveau du dos du pied qu'au niveau de la partie inférieure de la face interne de la cuisse, n'a pas permis d'identifier des lymphatiques permettant la ponction: le colorant est resté stagnant et, autour des taches colorées, ne sont apparus que quelques minuscules lymphatiques fins et tortueux en réseau varicocœde. Selon MOULONGUET-DOLERIS et coll. (430), ceci permet déjà d'évoquer l'aplasie lymphatique. Nous avons cependant voulu la confirmer et l'incision, pratiquée au niveau du triangle de Scarpa, n'a permis de reconnaître aucun vaisseau lymphatique. Les ganglions étaient eux-mêmes très rares et la biopsie de l'un d'entre eux a permis, par contre, de retrouver au niveau de sa médullaire des capillaires lymphatiques dilatés. Il apparaît donc que la présence de malformations lymphatiques est ici certaine et qu'il y a une aplasie des vaisseaux lymphatiques du membre exploré.

Il ne nous a malheureusement pas été possible de confirmer la présence de lymphangiectasies intestinales: la biopsie par capsule de Crosby a échoué. Nous n'avons pas voulu répéter cet examen à cause de la nette amélioration clinique constatée au cours des derniers mois. Cette amé-

lioration est peu habituelle mais elle a été aussi signalée transitoirement dans l'observation de RUYTERS et coll. (512). De même, malgré leur évolution habituellement régressive, les lymphoedèmes existant au cours des dysgénésies ovariennes s'accompagnent d'aplasie ou d'hypoplasie des vaisseaux lymphatiques superficiels des membres inférieurs (49).

OBSERVATION II

R. OLI..., âgé de sept ans et d'origine espagnole, est en France depuis mai 1962. Il est hospitalisé à la Clinique de Pédiatrie et Puériculture le 29 octobre 1964, pour une protrusion abdominale qui fait suspecter une hypertension portale.

Il est né de parents bien portants et aucun événement pathologique sérieux n'est survenu pendant les premières années de sa vie. Très tôt cependant, les parents ont remarqué chez lui des épisodes de diarrhée rétrocedant spontanément en quelques jours. C'est depuis quatre ans environ que le ventre de leur enfant leur a semblé trop gros. Enfin, dans le courant de l'année 1964, sont survenues plusieurs crises douloureuses abdominales accompagnées de vomissements bilieux.

A. — *Examen clinique*

A l'entrée, c'est un enfant hypotrophique, ne mesurant que 111 cm et ne pesant que 18,500 kg.

Il existe une protrusion de l'abdomen, d'autant plus évidente que les membres sont grêles. Ce trop gros ventre est tympanique et il n'y a pas d'ascite ni de tumeur abdominale. La circulation collatérale est absente et le foie et la rate ne sont pas perçus. Les chevilles sont le siège d'œdèmes qui prennent le godet. Le reste de l'examen est entièrement négatif et la tension artérielle est à 9-5. L'aspect pâteux des selles et leur trop grande abondance (jusqu'à 800 g/jour) évoquent un syndrome coeliaque.

B. — *Bilan biologique*

L'hémogramme ne montre pas d'anémie (4 400 000 hématies par ml et 144 g d'hémoglobine par litre). Les leucocytes sont au nombre de 7 800 et leur compte différentiel est normal. Le fer sérique est au taux de 75 gamma pour 100 ml.

Par contre, il existe une hypoprotéinémie (43 g/l) par diminution des taux de l'albumine et des globulines gamma.

	<u>%</u>	<u>g/l</u>
albumine	49	21
alpha-1 globuline	6	2,5
alpha-2 globuline	14,5	6,5
bêta	17,5	7,5
gamma	13	4,5

La calcémie est légèrement diminuée, tandis que la calciurie est basse (30 mg/24 heures).



Protrusion abdominale - membres grêles - œdèmes des chevilles

La vitesse de sédimentation globulaire est de 3 mm à la première heure ; l'urée sanguine est à 0,28 g/l ; le cholestérol plutôt bas et les lipides sériques au taux de 5,52 g/l. Le taux de prothrombine est à 100 % de la normale.

Il n'existe aucune anomalie urinaire, en particulier dans le culot et au compte d'Addis.



Transit gastro-intestinal

Sténose du 3^e duodénum avec dilatation d'amont.

L'intestin grêle est à droite de la ligne médiane (mésentère commun).

L'examen des selles qui sont semi-liquides, fétides et de couleur mastique, révèle la présence d'acides gras. Leur pH est de 8,70 et il n'existe pas de parasites. Le dosage quantitatif des lipides fécaux, réalisé en régime normal et sur la collection des selles de trois jours, donne le chiffre de 5,60 g/24 heures.

Le test au D-xylose, réalisé avec une dose de 10 g, montre une élimination urinaire légèrement diminuée à 18 % en 5 heures.

C. — *Bilan radiologique*

La radio pulmonaire est normale et celles des épiphyses permettent d'assigner un âge osseux de six ans.

La radiographie de l'abdomen sans préparation montre que celui-ci est opaque. Sur cette opacité ne tranchent que la clarté de la poche à air gastrique et une image de niveau hydro-aérique située à droite de la colonne vertébrale, dans la région correspondant au genu superius du duodénum. Quelques clartés intestinales sont situées tout à fait en périphérie, au-dessus de l'aile iliaque gauche.

Le transit du grêle met en évidence un certain nombre d'anomalies :

au niveau du duodénum, il existe une image de sténose incomplète de la troisième portion ; le duodénum est dilaté en amont et siège d'un antipéristaltisme, retrouvé en scopie.

les différents segments intestinaux ne sont pas à leur place habituelle : l'intestin grêle est à droite de la ligne médiane ; le cœcum est en position médiane, dans la région épigastrique.

D. — Evolution

Durant l'observation, l'état de l'enfant reste stationnaire. Le volume du ventre est cependant variable d'un jour à l'autre : toujours

R. OLI..., examens biologiques

Dates	Prot. g/l	Gordon %		Recherche des protéines plasmatiques dans les liquides digestifs					
				préalb.	alb.	alpha2M	beta1S	beta2M	gamma
15-11-64	42		Estomac Selles	0 0	0 0	0 1/8	0 0	0 0	0 0
5-12-64	40	0,36 témoins 0,1 & 0,14 dose 7 microc.	Selles	1/4	>1/64	1/8	1/16	0	0
				(test à la benzidine négatif)					
23-12-64	(intervention)		grêle	0	1/8	0	0	0	0
5- 1-65	61		Selles	1/4	0	1/4	0	0	0

Remarques :

Par rapport aux résultats obtenus chez les témoins correspondants, le test de Gordon doit être considéré comme positif, malgré la faiblesse de l'élimination fécale.

Le liquide duodénal ne contient pas de germes à l'examen direct ; sa culture est stérile.

trop gros, il gonfle davantage certains jours. Une fois, l'enfant a eu un épisode douloureux para-ombilical qui s'accompagna de vomissements bilieux et disparut spontanément dans les 24 heures. Les changements de régime n'ont apporté aucune amélioration : les selles sont restées anormales malgré un régime sans gluten. Un apport hyperprotidique a élevé le taux de l'urée urinaire des 24 heures de 4,80 à 12,40 g, la protéinémie restant stable autour de 40 g/l.

Cette hypoprotéinémie est due à une entéropathie exsudative, et la déperdition de protéines plasmatiques a été confirmée par le test de Gordon comme par les résultats des recherches des protéines plasmatiques dans les selles par les méthodes immuno-chimiques : l'examen du 5-12-1964 est en particulier très démonstratif. Par contre, la recherche de protéines plasmatiques dans le liquide gastrique est négative.

E. — *Résumé de la période d'observation*

L'histoire clinique de cet enfant, le résultat des examens biologiques et radiologiques, ainsi que l'évolution permettent de porter le diagnostic suivant :

Le gros ventre météorisé, les selles abondantes et le retentissement staturo-pondéral évoquent un syndrome cœliaque. Cependant, la malabsorption est peu importante en régime normal : les lipides fécaux ne sont que légèrement augmentés et le résultat du test au D-xylose est à la limite du pathologique.

L'hypoprotéinémie, responsable d'œdèmes déclives, est constante et non influencée par le régime. Elle est due à une entéropathie exsudative confirmée par les tests.

L'existence d'épisodes douloureux abdominaux, avec vomissements bilieux, et les images retrouvées lors du transit du grêle montrent l'existence d'une sténose duodénale par mésentère commun.

Le malade est confié au chirurgien le 23 décembre 1964.

F. — *Intervention* (Dr COLLIGNON et Dr BABUT)

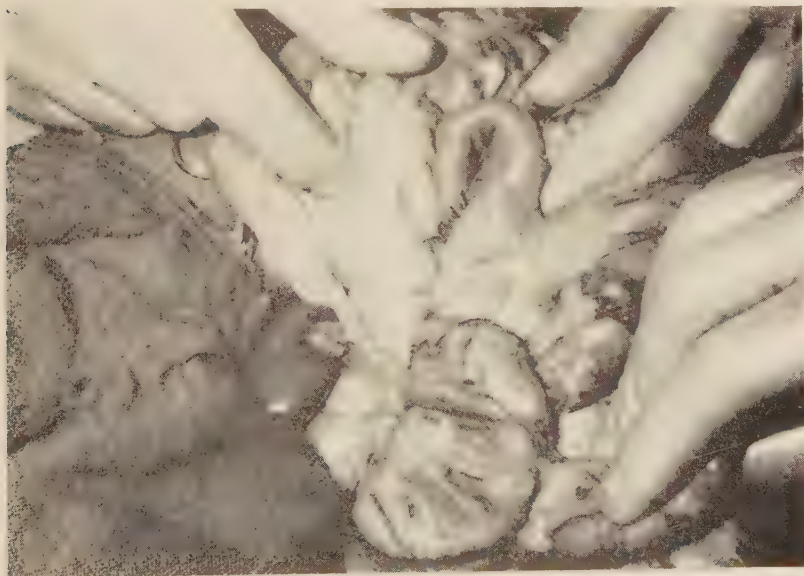
Après incision médiane, à cheval sur l'ombilic, on découvre un volvulus chronique de 360°, antihoraire, sur mésentère commun. Le cœcum est en position épigastrique, après que « l'angle droit » ait fait un tour complet autour du pédicule mésentérique.

Les battements artériels sont absents au niveau des vaisseaux droits et des vaisseaux mésentériques, dans tout le territoire de l'anse intestinale primitive (grêle et colon droit). Les vaisseaux du colon gauche battent normalement.

Dans le territoire où les battements artériels sont absents, il existe une stase veineuse considérable; la veine iléo-colique a un centimètre de diamètre. *La stase lymphatique est évidente* et, chez cet enfant à jeun, les chylières sont injectés. Un énorme lymphatique, d'un diamètre de trois à quatre mm, est visible dans l'angle iléo-cœcal.

On détord et on libère le pédicule mésentérique d'avec le colon et le mésentère. Le duodénum est de même libéré; la sténose siège bien en regard du pédicule. Après appendicectomie, le colon est reposé à gauche et l'intestin grêle à droite. Les battements artériels réapparaissent au niveau des vaisseaux droits, tandis que la stase veineuse disparaît et que les chylières se vident de leur contenu.

R. Oli...



Intervention: volvulus de l'anse intestinale primitive non accolée réalisant un garrot sur l'axe vasculaire mésentérique. A noter l'existence de lymphatiques gonflés de chyle à la surface des anses du grêle.

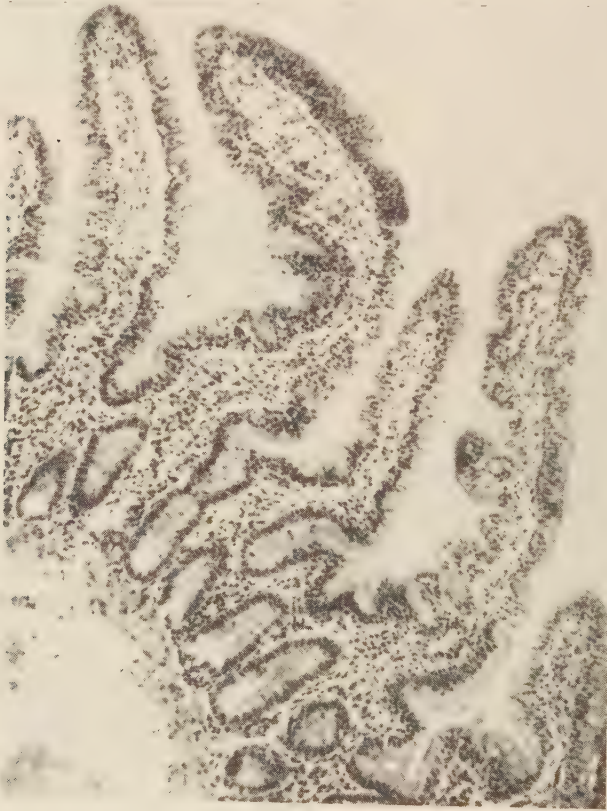
La fermeture s'effectue en un plan sur drain de Redon rétroduodénal.

Pendant l'intervention ont été effectuées une biopsie hépatique et une biopsie du grêle.

1° *Biopsie hépatique* (Prof. RAUBER).

Le tissu hépatique est pratiquement normal. La capsule est indemne. Les hépatocytes sont bien réguliers, avec un cytoplasme quelque peu clarifié dans les régions péricentro-lubulaires. Il n'existe aucune stéatose ni sidérose. Les espaces portes sont parfaitement normaux. Toutefois, au niveau des plus volumineux, on remarque une dilatation modérée, sans congestion, des veinules portes et, peut-être des lymphatiques.

R. Oli..



Biopsie jéjunale (G 120)

Villosités normalement développées, revêtues d'un épithélium cylindrique haut; absence d'inflammation.

2° *Biopsie du grêle.*

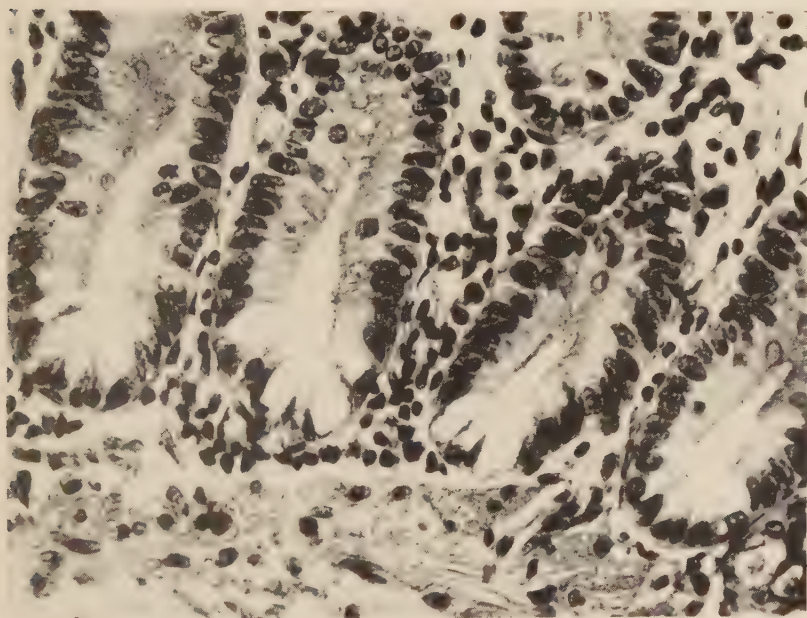
Elle a été réalisée au moyen de la capsule de Crosby, introduite per os; la main du chirurgien a permis de la pousser dans le grêle,

ce qui n'avait pu être réalisé précédemment à cause de la sténose duodénale. La biopsie a pu ainsi porter sur le jéjunum moyen, dans le territoire siège des troubles circulatoires.

L'examen histologique de la pièce de biopsie a permis les constatations suivantes (Prof. Rauber):

Les villosités jéjunales sont de hauteur et d'épaisseur normales.

L'épithélium cylindrique de revêtement et son plateau strié sont parfaitement intacts. On note, par places, quelques leucocytes migrateurs dans la région basale de cet épithélium.



Cryptes jéjunales (G 480)

Les cellules du fond des culs-de-sac glandulaires ont un aspect spumeux.
(PAS négatif).

Les axes des villosités ne sont pas œdémateux et ne renferment guère plus de plasmocytes que normalement, mais, par places, quelques cellules histiocytaïres.

Les glandes muqueuses sont pratiquement normales, mais dans leur partie profonde (culs-de-sac), on remarque des cellules à enclaves cytoplasmiques claires et spumeuses d'aspect plus lipidique

que mucipare. Ceci est confirmé par le fait que ces vacuoles ne prennent pas le P. A. S.

Il n'a pas été vu de granulations pigmentaires au niveau du chorien muqueux.

La muscularis mucosae est intacte. La sous-muqueuse est à peine représentée. Il n'a pas été remarqué de dilatations des lymphatiques (la biopsie a été effectuée après détorsion intestinale, alors que l'équilibre vasculaire était rétabli).

Conclusion: Il n'y a pas « d'atrophie vilieuse » comme dans les syndromes de malabsorption. On est surtout frappé par l'aspect lipidique des cytoplasmes des cellules épithéliales au niveau des culs-de-sac glandulaires.

G. — *Evolution post-opératoire*

Les suites opératoires furent excellentes et le transit intestinal se rétablit rapidement. Après un épisode passager de diarrhée, les selles sont devenues normales. Il en fut de même pour le volume de l'abdomen, tandis que les œdèmes des chevilles ont disparu.

Quinze jours après l'intervention, alors que le malade n'avait plus été perfusé depuis le lendemain de l'intervention, la protéinémie était de 62 g/l. A l'électrophorèse, on constate l'augmentation des taux d'albumine et de gamma-globulines.

	%	g/l
albumine	44	26,8
alpha-1	4	2,5
alpha-2	16,5	10
bêta	15,5	9,5
gamma	20	13,2

La recherche des protéines plasmatiques dans les selles ne révèle plus que des titres faibles pour la préalbumine et la globuline alpha-2M.

On effectue une deuxième biopsie du grêle qui porte sur le troisième duodénum. L'aspect histologique de la pièce est normal. On retrouve cependant le même aspect vacuolaire des cellules épithéliales des culs-de-sac glandulaires, à un degré moins prononcé que sur la première biopsie.

L'enfant sort le 5 janvier 1965.

Résumé: Un enfant de sept ans présente une symptomatologie cœliaque et des épisodes douloureux abdominaux accompagnés de vomissements bilieux.

Les examens biologiques mettent en évidence une hypoprotéïnémie sévère causée par une entéropathie exsudative, prouvée par le test de Gordon et les recherches immuno-chimiques dans les selles. La malabsorption intestinale est légère.

La radiologie montre l'existence d'une sténose duodénale par mésentère commun.

A l'intervention, il existe, de plus, un volvulus de l'anse intestinale primitive non accolée, entraînant une ischémie artérielle avec stase veineuse et lymphatique dans ce territoire. L'équilibre vasculaire se rétablit ainsi que le transit après détorsion et reposition de l'intestin et libération du duodénum.

La biopsie du grêle montre l'absence d'atrophie villeuse. A ce niveau, la seule particularité réside dans un aspect lipidique du cytoplasme des cellules épithéliales des culs-de-sac glandulaires.

Après l'intervention, la protéinémie se révèle rapidement, tandis que le syndrome cœliaque et l'entéropathie exsudative disparaissent.

Commentaires

A. — LA STÉNOSE DUODÉNALE ET LE MÉSENTÈRE COMMUN

Le diagnostic de sténose duodénale fut facile à établir sur l'existence de crises douloureuses abdominales cycliques accompagnées de vomissements bilieux. Il s'agissait de la forme « à début tardif et à évolution cyclique » de la sténose. Le problème fut compliqué par la présence parallèle de la symptomatologie cœliaque qui a transformé le ventre plat, caractéristique des sténoses duodénales, en abdomen protru. Mais les résultats des examens radiologiques sont sans ambiguïté.

La sténose duodénale était due à l'existence d'un mésentère commun, ce qui en représente l'étiologie la plus fréquente: 24 fois sur 38 dans la série de NEIMANN, BEAU et coll. (441). L'arrêt de rotation de l'anse intestinale primitive s'est ici produit entre 90 et 180°.

Ce mésentère commun était compliqué par un volvulus chronique de 360°. Toutes ces anomalies ont pu être corrigées par le traitement chirurgical.

B. — RAPPORTS ENTRE LE SYNDROME CŒLIAQUE
L'ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE
ET LES ANOMALIES ANATOMIQUES

L'évolution rend ces rapports évidents, puisque le syndrome cœliaque et la déperdition intestinale des protéines du plasma ont rapidement disparu après l'intervention. Cependant, le mécanisme intervenant dans la production de l'entéropathie exsudative mérite d'être discuté.

On peut tout d'abord faire intervenir la sténose duodénale, puisque les sténoses intestinales peuvent être responsables d'une déperdition de protéines. Dans l'observation de NUSSLE et BARANDUN (446), la sténose jéjunale est justement accompagnée d'un mésentère commun et celui-ci est retrouvé dans l'observation de SYMBAS et coll. (569), où la compression duodénale s'associe à une sténose du jéjunum supérieur. Il faut faire intervenir dans la genèse de la déperdition les troubles inflammatoires affectant la paroi du grêle ou du duodénum dilaté. Dans l'observation de SYMBAS, l'existence d'une véritable « anse borgne » entre les deux sténoses a permis le développement d'une flore intestinale anormale qui serait responsable de la mal-absorption. Mais, dans notre observation, le contenu de l'anse dilatée est stérile et les examens histologiques ne montrent ni la duodénite, ni la jéjuno-iléite présente dans les observations de VESIN (591) ou de HAWKINS (276). Il n'existe pas non plus d'atrophie villeuse, comme dans celle de LONDON (391).

Il semble donc que le syndrome cœliaque n'était pas dû à la sténose duodénale, mais à l'existence du volvulus chronique de l'anse primitive. Ce volvulus de 360° a entraîné à la fois une ischémie artérielle et une distension veineuse et lymphatique par le véritable garrot qu'il réalisa au niveau du pédicule mésentérique. Dans l'observation de GROSS et coll. (260), une bride compromettant la circulation sanguine et lymphatique entraînait ainsi une ascite chyleuse chez un nourrisson. Deux facteurs peuvent entrer en jeu dans l'apparition de l'entéropathie : le facteur artériel

et le facteur veino-lymphatique. Nous avons vu que tous les deux sont capables de réaliser une malabsorption et une déperdition de protéines plasmatiques. La biopsie jéjunale n'a pas permis de retrouver de lymphangiectasies organisées et il n'est pas possible de savoir quel est ici le facteur prépondérant : ischémie artérielle ou distension lymphatique. Seul un régime diminuant l'importance du volume du chyle intestinal aurait permis de l'établir.

CHAPITRE IV

LA GASTRO-ENTEROPATHIE EXSUDATIVE DANS LES SYNDROMES NEPHROTIQUES

Avec les œdèmes, la protéinurie et l'hyperlipémie, l'hypoprotéinémie définit le syndrome néphrotique (287). Cette hypoprotéinémie est essentiellement représentée par une hypoalbuminémie ; mais la dysprotéinémie du syndrome néphrotique intéresse aussi d'autres protéines du plasma. Si le taux global des alpha-1 globulines reste habituellement normal, ou n'est que légèrement déficitaire, les taux d'alpha-2 et de bêta-globulines sont élevés, tandis que ceux des gamma-globulines sont très abaissés (154). L'hypogammaglobulinémie peut être responsable d'un syndrome de carence en anticorps avec infections répétées (89). Il faut cependant remarquer que l'aspect de l'électrophorégramme du syndrome néphrotique est différent si le syndrome complique une maladie entraînant par elle-même une dysprotéinémie (490).

L'hypoprotéinémie néphrotique est surtout attribuée à la déperdition rénale de protéines : une protéinurie marquée entraîne presque toujours une diminution du taux plasmatique des protéines, avec modification du protéinogramme (490). Il apparaît cependant que la protéinurie ne pourrait, à elle seule, expliquer entièrement le déficit plasmatique.

REUBI et FANKHAUSER (490) ont récemment discuté l'intervention des différents facteurs qui peuvent influencer le taux de protéines du sang circulant au cours des syndromes néphrotiques. Parmi ces facteurs, on trouve la déperdition intestinale des protéines du plasma.

I. — Recherche d'une gastro-entéropathie exsudative au cours des syndromes néphrotiques

L'hypercatabolisme, découvert dans des syndromes d'hypoprotéinémie idiopathique, est actuellement expliqué par la déperdition des protéines du plasma dans le tube digestif. La fréquence d'un hypercatabolisme des protéines du plasma, indépendant de la protéinurie, au cours des syndromes néphrotiques (12, 72, 221, 338, 349, 409, 424) a donc conduit à rechercher l'existence d'une déperdition digestive dans ces syndromes.

Déjà, lors de la mise au point du test de Gordon, on avait recherché si l'hypoprotéinémie par elle-même n'était pas capable de positiver le test. DAWSON (144) réalise ainsi le test de Gordon chez deux néphrotiques et trouve des résultats normaux (1,0 % et 0,1 %). De même, comparant un enfant néphrotique et un enfant atteint d'hypoprotéinémie idiopathique, COTTOM (135) constate, chez le premier, un test de Gordon négatif, inférieur à 1 %.

Cependant, dès 1960, BARANDUN et coll. (28) rapportent des tests de Gordon positifs au cours du syndrome néphrotique de l'enfant et de l'adulte. La positivité du test se manifeste au cours de la phase aiguë de la maladie; il se normalise progressivement au cours du traitement (29). La recherche conjointe des protéines plasmatiques dans les liquides digestifs par la méthode immuno-chimique exposée plus haut permet à ces auteurs d'y caractériser de l'albumine et de la gamma-globuline à des taux légèrement supérieurs à la normale au cours de la néphrose évolutive.

BENNHOLD et OTT (46), étudiant quatre néphrotiques par le test à la P.V.P. marquée, trouvent un test positif

lorsque l'affection évolue, alors qu'il est négatif dans un cas de néphrite chronique.

KLUTHE (357) rapporte des résultats semblables avec test de Gordon positif, se négativant lors de la rémission. Avec BARANDUN (358, 360), il constate la fréquence de l'hypercatabolisme et, étudiant 22 cas de syndrome néphrotique, il rapporte l'augmentation de l'élimination fécale de P.V.P. marquée chez tous les malades avant traitement. La normalisation de l'élimination survient au cours de la rémission thérapeutique.

Ajoutons enfin les deux enfants néphrotiques explorés par CHIUMELLO (108) qui découvre aussi des tests de Gordon positifs.

En dehors du test de Gordon, on a utilisé les protéines plasmatiques marquées pour rechercher la déperdition intestinale dans les néphroses. C'est ainsi que la méthode de JEEJEEBHOY a été employée par JIMENEZ-DIAZ (329) et surtout par NUSSLE et ROYER (448). Ces derniers étudient 13 cas de syndromes néphrotiques infantiles définis histologiquement. Leurs résultats confirment l'existence d'un hypercatabolisme des protéines du plasma, albumine et gamma-globuline. Un seul des cas étudié, une glomérulonéphrite chronique avec prolifération extracapillaire, s'accompagne d'un catabolisme normal. Mais les auteurs sont restés très prudents dans l'interprétation des résultats de leurs tests. Il ne leur paraît pas possible de préciser dans quelle mesure la perte fécale intervient pour expliquer l'hypercatabolisme. L'hypercatabolisme « endogène » leur paraît important, mais son lieu, peut-être rénal (530, 626), demeure inconnu.

II. — Travaux personnels

Nous avons étudié 19 cas de syndrome néphrotique infantile, à divers stades de leur évolution, par le test de Gordon ou par les méthodes immuno-chimiques. Il n'a malheureusement pas été possible de réaliser les deux méthodes dans tous les cas.

CAS I

P. Mai... est hospitalisé le 10 août 1963, à l'âge de huit ans pour des œdèmes apparus au cours de la semaine précédente.

A l'entrée, les œdèmes sont généralisés, mais il n'y a pas d'épanchements dans les séreuses. La T.A. est à 11-8. Le bilan biologique donne les résultats suivants :

protéinurie	11,40 g/l
protéïnémie	40
électrophorèse : hypoalbuminémie, hypogammaglobulinémie	
lipidémie	13,02 g/l
urée	0,21
débit minute : 1000 hématies	

Le test de Gordon donne un résultat de 2 %.
(témoins 0,13 et 0,23 %)

La corticothérapie est commencée le 24 août à la dose journalière de 2 mg par kg. La rémission est rapide et le bilan du 20 octobre est le suivant :

protéinurie	traces
protéïnémie	70 g/l
lipidémie	10,42

Le deuxième test de Gordon (deux mois après le précédent) donne un résultat de 0,58 %.
(témoins 0,25 et 0,30 %)

CAS II

J. Bla... est hospitalisé à l'âge de 4 ans, le 4 décembre 1964, pour des œdèmes apparus depuis 15 jours. Ceux-ci sont très importants à l'entrée et sont accompagnés d'une ascite. La T. A. est à 14-8. Le bilan biologique est le suivant :

protéinurie	18,60 g/l
	(diurèse 500 cc par 24 heures)
protéïnémie	47

électrophorèse :

albumine	27,5 %
gamma	22 %
alpha-1 globuline	4 %
alpha-2 globuline	27,5 %
bêta-2 globuline	19 %

RECHERCHE D'UNE DEPERDITION INTESTINALE

Cas	Etat clinique	Traitement	Biologie		
			Protéinurie g/l	Protéïnémie g/l	Lipidémie g/l
I	-Oedèmes -Rémission	néant prednisone 2 mg/kg	11,40 traces	40 70	13,02 10,42
II	Oedèmes Ascite	néant	18,60	47	14,76
III	Oedèmes Ascite	néant	27	39	18,24
IV	Oedèmes	néant	7,60	47	12,40
V	-Glomérulo- néphrite avec oedèmes urée : 1,46 g	diététique	7,70	68	6,20
	-syndrome néphrotique	diététique	13,40	58	15,12
VI	Oedèmes Ascite	prednisone 2 mg/kg	36	48	15,28
VII	Néphrite purpurique avec oedèmes	prednisone 1 mg/kg	8,40	50	14,60
VIII	Rémission clinique	prednisone 2 mg/kg	0	72	7,32
IX	Oedèmes en régression	prednisone 2 mg/kg	3	55	21
X	Anasarque insuffisance rénale	perfusion albumine	10,80	33	17,92
XI	Protéïnurie persistante Pas d'oedèmes	prednisone 45 mg par semaine	4,60	64	9,20
XII	Néphrite purpurique Pas d'oedèmes	néant	3	58	9,28
XIII	Anasarque	néant	13	32	14,82
XIV	Discrets oedèmes urée : 1,38	diurétiques	10	47	11
XV	Oedème Insuffisance rénale		17,50	47	
XVI	Absence d'oedème	prednisone 60 mg par semaine	2	65	11,04
XVII	Rémission	néant	5,28	66	10,20
XVIII	Rémission	prednisone 2 mg/kg	0	51	14,88
XIX	Absence d'oedèmes Insuffisance rénale débutante		0,24	70	9,20

COURS DES SYNDROMES NEPHROTIQUES

don %	Recherches immunochimiques des protéines dans les liquides digestifs							
		préalb.	alb.	alpha2M	beta1S	beta2A	beta2M	gamma
58								
09	selles	0	0	0	0	0	0	0
	selles	0	1/8	0	1/8	0	0	0
25	estomac	0	0	0	0	0	0	1
	jéjunum	0	1/2	1	0	0	0	1/2
	selles	0	1/4	0	0	0	1/32	1/16
3								
4								
0?	estomac	0	0	0	0	0	1	1/2
	jéjunum	0	0	0	0	0	1	1/2
	selles	0	1	0	0	0	1/4	1/4
35	jéjunum	0	0	0	0	0	0	0
	selles	0	1/64	0	1/2	0	1	1/2
25	jéjunum	0	1/2	1	0	0	0	0
	selles	0	1/4	1/4	0	0	1/16	1/16
58								
	estomac	0	0	0	0	0	0	1/8
	jéjunum	0	0	0	0	0	1	1/8
	selles	0	0	0	0	0	0	0
71								
52								
	estomac	0	1	0	0	0	0	1
	jéjunum	0	1	0	0	0	0	1
	selles	0	1/64	0	1/4	0	0	1/16
,27								
,52								
,33								
,50								

lipidémie	14,76 g/l
cholestérol	4,65
urée	0,21
débit minute :1 400 hématies.	

Le test de Gordon, effectué avant le début du traitement donne un résultat de 0,09 %.

(témoins 0,09 et 0 %)

L'analyse immuno-chimique des selles ne permet pas de retrouver des protéines plasmatiques.

CAS III

S. Mor... est hospitalisée à l'âge de deux ans, le 7 décembre 1964, pour des œdèmes généralisés apparus à la fin du mois précédent. A l'entrée, l'enfant est en anasarque et présente une ascite de moyenne abondance. Du point de vue biologique, on note les résultats suivants :

protéinurie	27 g/l	
	(diurèse 200 cc par 24 heures)	
protéinémie	39	
lipidémie	18,24	
urée	0,61	

Etant donné la gravité de l'état clinique de l'enfant, on renonce à effectuer l'épreuve de Gordon pour ne pas retarder le début du traitement.

La recherche immuno-chimique des protéines plasmatiques dans les selles est positive :

préalbumine	0	albumine	1/8
alpha-2M	0	bêta-1S	1/8
bêta-2M	0	gamma	0
(réaction à la benzidine négative)			

CAS IV

S. Lal... est hospitalisée le 25 septembre 1963, à l'âge de trois ans et demi, pour des œdèmes de la face et des membres inférieurs présents depuis 15 jours. A l'examen, les œdèmes sont généralisés mais modérés. Les séreuses sont libres. La T. A. est de 9-6. Les examens biologiques donnent les résultats suivants :

protéinurie	7,60 g/l
protéinémie	47

électrophorèse: hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie
 lipidémie 12,40
 cholestérol 4,90
 urée 0,40
 débit minute: 2 560 hématies.

Le test de Gordon donne une élimination fécale de 0,25 %.
 (témoin 0,25 %)

La recherche des protéines plasmatiques par immuno-précipitation montre:

	Estomac	Jéjunum	Selles
	—	—	—
Préalbumine	0	0	0
Albumine	0	1/2	1/4
Alpha 2 M	0	1	0
Bêta 1 S	0	0	0
Bêta 2 A	0	0	0
Bêta 2 M	0	0	1/32
Gamma	1	1/32	1/16

Ajoutons que la corticothérapie n'entraînera qu'une rémission incomplète; une biopsie rénale, réalisée en janvier 1964, montrera des lésions des glomérulo-néphrite membraneuse de type Allen.

CAS V

Ph. Bre..., âgé de 12 ans, est hospitalisé le 4 août 1963 pour une glomérulo-néphrite post-angineuse. A l'entrée, il existe des œdèmes discrets de la face et des membres inférieurs. La T. A. est à 12-8. Le bilan biologique est le suivant:

protéinurie 7,70 g/l
 protéinémie 68
 lipidémie 6,20
 cholestérol 2,02
 urée 1,46
 débit minute: 116 000 hématies.

On effectue un premier test de Gordon dont le résultat est de 0,13 %.

(témoin 0,23 %)

L'évolution se fait pendant les mois suivants selon un mode sub-aigu avec accentuation des œdèmes. Le 10 novembre, il existe un bilan biologique de syndrome néphrotique :

protéinurie	13,40 g/l
protéinémie	58
électrophorèse: hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie	
lipidémie	15,12
cholestérol	4,05
urée	0,25
débit minute: 4 600 hématies.	

Un deuxième test de Gordon donne un taux d'élimination de 0,24 %.
(témoin 0,20 %)

Une ponction biopsie rénale, effectuée le mois suivant, montre des images histologiques de glomérulo-néphrite lobulaire.

CAS VI

D. Sch..., âgé de 6 ans, est hospitalisé le 25 juillet 1963 pour des œdèmes apparus au début de ce mois. A l'examen, ces œdèmes sont généralisés et il existe une petite ascite. Le syndrome biologique est le suivant :

protéinurie	36 g/l
protéinémie	48
électrophorèse: hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie	
lipidémie	15,28
cholestérol	3,93
urée	0,32
débit minute: 115 000 hématies.	

Le test de Gordon est réalisé après 15 jours de traitement par la prednisone à la dose de 2 mg par kg et par jour. Son résultat (0,10 %) est sans valeur, car le recueil des selles du premier jour est incomplet.

La recherche des protéines plasmatiques par immuno-précipitation dans les liquides digestifs donne les résultats suivants :

	Estomac	Jéjunum	Selles
	—	—	—
Préalbumine	0	0	0
Albumine	0	0	1
Alpha 2 M'	0	0	0
Bêta 1 S	0	0	0
Bêta 2 A	0	0	0
Bêta 2 M	1	1	1/4
Gamma	1/2	1/2	1/4

La corticothérapie est sans effet sur l'évolution et doit être rapidement abandonnée. Une ponction biopsie rénale révèle des images de néphrite interstitielle (absence de lésions des voies excrétrices).

CAS VII

J. Len..., âgé de 10 ans et demi, présente le 10 juin 1963 un purpura rhumatoïde avec syndromes cutané et articulaire. Au début du mois de juillet, cette affection se complique d'une atteinte rénale, avec installation d'un syndrome néphrotique que l'on traite par la prednisone. Le 20 août 1963, l'enfant, qui reste œdémateux sous corticothérapie (1 mg/kg et par jour), présente le bilan biologique suivant :

protéinurie	8,40 g/l
protéinémie	50
électrophorèse : hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie	
lipidémie	14,60
cholestérol	4,24
urée	0,16
hématurie macroscopique	

Le test de Gordon donne alors un résultat de 1 %.
(témoins 0,13 et 0,23 %)

Une ponction biopsie rénale, effectuée un mois plus tard, révèle des images de glomérulo-néphrite subaiguë proliférative. L'évolution clinique se fera sur un mode subaigu et l'enfant décèdera un an plus tard dans un tableau d'insuffisance rénale.

CAS VIII

L. Pag... est hospitalisé le 13 décembre 1963, à l'âge de 28 mois, pour une syndrome œdémateux apparu au cours de la semaine précédente. A l'entrée, les œdèmes sont généralisés. Il existe une ascite. La T. A. est à 11-7. Les résultats biologiques sont les suivants :

protéinurie	21,60 g/l
protéinémie	40
électrophorèse : hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie	
lipidémie	12
cholestérol	4,96
urée	0,19

La corticothérapie est commencée le 21 septembre, à la dose journalière de 2 mg de prednisone par kg. Les œdèmes régressent rapidement. Les explorations suivantes sont réalisées un mois après le début de l'affection, alors que l'enfant est en rémission clinique et que son bilan biologique donne les résultats suivants :

protéinurie	0	g/l
protéïnémie	72	
lipidémie	7,32	
cholestérol	1,89	

Le test de Gordon donne un résultat de 0,35 %.
(témoin 0,25 %)

La recherche des protéines plasmatiques par immuno-précipitation donne les résultats suivants :

	Jéjunum	Selles
	—	—
Préalbumine	0	0
Albumine	0	1/64
Alpha 2 M	0	0
Bêta 1 S	0	1/2
Bêta 2 A	0	0
Bêta 2 M	0	1
Gamma	0	1/2

CAS IX

A. Mel... est âgé de 7 ans lorsqu'il présente, en janvier 1963, un syndrome néphrotique. Cette première poussée, traitée par les corticoïdes, dure jusqu'au mois de mai de la même année. A cette époque, le bilan est tout à fait normal. Mais, dès le 30 septembre 1963, l'enfant est hospitalisé pour une nouvelle poussée, caractérisée par des œdèmes généralisés, accompagnés d'une ascite. La corticothérapie avait été abandonnée depuis plusieurs mois. Le bilan biologique est alors le suivant :

protéinurie	10,99	g/l
protéïnémie	30	
électrophorèse : hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie		
lipidémie	31,92	
cholestérol	7,80	
urée	0,21	
débit minute : 45 000 hématies		

La corticothérapie est reprise le 11 octobre. Huit jours plus tard, l'enfant garde des œdèmes discrets et son bilan biologique est le suivant :

protéinurie	3	g/l
protéïnémie	55	
lipidémie	21	
cholestérol	5,95	

Le test de Gordon donne une élimination fécale de 0,25 %.
(témoin 0,25 %)

La recherche des protéines plasmatiques par immuno-précipitation donne les résultats :

	Jéjunum	Selles
	—	—
Préalbumine	0	0
Albumine	1/2	1/4
Alpha 2 M	1	1/4
Bêta 1 S	0	0
Bêta 2 A	0	0
Bêta 2 M	0	1/16
Gamma	0	1/16

CAS X

D. Kan... a 11 ans et présente un syndrome néphrotique en août 1955. Après une corticothérapie poursuivie pendant un an, il est considéré comme guéri. Une rechute survient en mai 1957. La reprise du traitement hormonal entraîne une nouvelle rémission. Après deux nouvelles rechutes en 1958, une insuffisance rénale apparaît progressivement. Lorsque l'enfant est étudié, il est en anasarque. Les traitement hormonaux sont abandonnés et le bilan biologique est le suivant :

protéinurie	10,80	g/l
protéïnémie	33	
électrophorèse : hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie		
lipidémie	17,92	
urée	0,98	

Le résultat du test de Gordon est de 0,58 %.
(témoin 0,25 %)

CAS XI

S. Dic... est âgé de 12 ans lorsqu'il est hospitalisé le 6 novembre 1961, pour des œdèmes présents depuis 1 mois. Le syndrome

néphrotique est caractéristique du point de vue clinique et biologique. Il réagit rapidement aux corticoïdes et ce traitement est poursuivi à doses dégressives. Sous corticothérapie discontinue, l'albuminurie réapparaît en septembre 1962 et persiste jusqu'aux explorations qui sont réalisées un an plus tard. Le bilan biologique est alors le suivant :

protéinurie	4,60 g/l
protéïnémie	64
électrophorèse : hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie	
lipidémie	9,20
cholestérol	3,61
urée	0,34

Le test de Gordon n'a pu être effectué, mais les recherches de protéines plasmatiques dans les liquides digestifs par immuno-précipitation ont donné les résultats :

	Estomac	Jéjunum	Selles
	—	—	—
Préalbumine	0	0	0
Albumine	0	0	0
Alpha 2 M	0	0	0
Bêta 1 S	0	0	0
Bêta 2 A	0	0	0
Bêta 2 M	0	1	0
Gamma	1/8	1/8	0

CAS XII

P. Ger... est hospitalisé à l'âge de 7ans, le 16 avril 1962, pour purpura rhumatoïde avec atteinte rénale. L'état clinique et biologique est amélioré par la corticothérapie mais l'hématurie persiste. Une ponction biopsie rénale, réalisée trois mois après le début de l'affection, montre déjà un tableau histologique de glomérulo-néphrite chronique avec réaction inflammatoire interstitielle. L'enfant est exploré un an plus tard ; les œdèmes sont discrets et il ne reçoit aucun traitement. Son bilan biologique est le suivant :

protéinurie	3 g/l
protéïnémie	58
électrophorèse : hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie	
lipidémie	9,28
urée	0,32

Le test de Gordon donne une élimination fécale de 0,71 %, (témoin 0,33 %)

CAS XIII

L'affection de V. Bid... débute en décembre 1962, alors que l'enfant est dans sa septième année. La corticothérapie fait rapidement disparaître les œdèmes massifs et le syndrome biologique de la néphrose. Mais l'enfant est revu en février 1963 pour une rechute survenue après l'abandon du traitement. Elle est suivie d'une deuxième rémission, puis d'une deuxième rechute sous traitement hormonal, en avril 1963. La ponction biopsie rénale révèle une glomérulo-néphrite proliférative. L'enfant est examiné en novembre 1963. Il est toujours en anasarque et ne reçoit plus de corticoïdes. Le bilan biologique est le suivant :

protéinurie	13	g/l
protéinémie	32	
électrophorèse : hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie		
lipidémie	14,82	
urée	0,22	

Le test de Gordon donne un résultat de 0,52 %.
(témoin 0,33 %)

CASXIV

Le syndrome néphrotique de C. Gue... fait son apparition en juillet 1959. L'enfant est alors âgé de 10 ans. L'affection réagit favorablement à la corticothérapie, mais une rechute survient en janvier 1960. Cette rechute est suivie d'une nouvelle rémission, mais des poussées se succèdent en 1961 et en 1962 malgré la poursuite du traitement. Une biopsie rénale, réalisée en mars 1962, montre des images histologiques normales en microscopie optique. Lorsque l'enfant est exploré en novembre 1963, les œdèmes sont discrets, mais le bilan biologique est le suivant :

protéinurie	10	g/l
protéinémie	47	
électrophorèse : hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie		
lipidémie	11	
cholestérol	11	
urée	1,38	

La recherche des protéines plasmatiques dans les liques digestifs donne les résultats suivants :

	Estomac	Jéjunum	Selles
	—	—	—
Préalbumine	0	0	0
Albumine	1	0	1/64
Alpha 2 M	0	0	0
Bêta 1 S	0	0	1/4
Bêta 2 A	0	0	0
Bêta 2 M'	0	1	0
Gamma	1	1	1/16

CAS XV

E. Boe... est hospitalisé le 28 octobre 1964, à l'âge de trois mois, pour un syndrome néphro-anémique. L'anurie est traitée par dialyse péritonéale du 30 octobre au 16 novembre. L'urée sanguine se maintient ensuite aux alentours de 0,50 g/l, tandis que persiste une hypertension artérielle à 15 de maxima et que s'installe un syndrome néphrotique avec œdème. Le bilan biologique est le suivant :

protéinurie	17,50 g/l
	(diurèse 100 cc par 24 heures)
protéïnémie	47
urée	0,53
débit minute: 14 000 hématies	

Le test de Gordon donne un résultat de 0,27 %.
(témoins 0,14 et 0,10 %)

CAS XVI

D. Tom... présente à l'âge de 6 ans sa première poussée néphrotique. La corticothérapie entraîne une rémission. Deux mois après le début de l'affection, en août 1958, la symptomatologie se réduit à une albuminurie discrète. Cependant, malgré la poursuite du traitement hormonal, l'albuminurie s'élève à plusieurs grammes en janvier 1959. Les œdèmes réapparaissent en mai 1961. En octobre 1963, sous traitement par prednisone (15 mg/jour, 4 jours par semaine), l'enfant n'a pas d'œdèmes. Sa T. A. est à 11,5-8. Les examens biologiques donnent les résultats suivants :

protéinurie	2 g/l
protéïnémie	65

lipidémie	11,04
urée	0,16

Le test de Gordon donne un résultat de 1 %.
(témoin 0,33 %)

CAS XVII

C. Guy... présente à l'âge de 5 ans, en novembre 1961, une première poussée néphrotique. La corticothérapie entraîne une rémission clinique, mais il persiste une albuminurie aux alentours de 1 g/l. Le traitement est arrêté en janvier 1962 à cause d'un contagé de varicelle. La rechute apparaît pendant le mois suivant. Une ponction biopsie rénale permet de constater que les glomérules sont normaux en microscopie optique. Mais il existe quelques dilatations tubulaires et une infiltration inflammatoire de l'intestitium. En novembre 1963, l'enfant est en rémission clinique et sans traitement hormonal. Le bilan biologique est le suivant :

protéinurie	5,28 g/l
protéïnémie	66
lipidémie	10,20
urée	0,26
débit minute :	128 000 hématies

Un test de Gordon donne le taux d'élimination fécale de 0,52 %.
(témoin 0,33 %)

CAS XVIII

C. Per... est hospitalisé le 20 septembre 1963 à l'âge de huit ans pour des œdèmes apparus depuis trois mois. L'examen révèle des œdèmes de la face et des membres, mais il n'existe pas d'épanchement dans les séreuses. Le bilan biologique est le suivant :

protéinurie	35 g/l
protéïnémie	47
électrophorèse :	hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie
lipidémie	12
cholestérol	5,21
urée	0,29
débit minute :	665 hématies

Sous prednisone, à la dose de 2 mg/kg et par jour, l'amélioration est rapide. Les examens suivants sont réalisés après deux mois

et demi de traitement; l'enfant n'a plus d'œdèmes et son bilan biologique est le suivant:

protéinurie	0	g/l
protéïnémie	51	
électrophorèse: hypoalbuminémie, taux normal de gamma-globulines		
lipidémie	14,88	
cholestérol	4,98	
urée	0,14	

Le test de Gordon donne un résultat de 0,33 %.
(témoin 0,33 %)

CAS XIX

Le syndrome néphrotique de S. Rog... apparaît en octobre 1958, alors que l'enfant est âgé de deux ans. La corticothérapie n'entraîne qu'une rémission incomplète et l'albuminurie persiste à des taux de plusieurs grammes par jour. Malgré la poursuite du traitement hormonal, de nouvelles poussées surviennent en 1959 et en 1960. L'enfant est examiné en octobre 1963. Il n'a pas d'œdèmes, son taux d'urée sanguine est de 0,30 g/l, mais l'épreuve de Volhard montre une opsiurie. Du point de vue biologique, le syndrome néphrotique a disparu:

protéinurie	0,24	g/l
protéïnémie	70	
lipidémie	9,20	

Le test de Gordon donne une élimination fécale de 0,50 %.
(témoin 0,33 %)

III. — Discussion des résultats

L'existence d'une déperdition intestinale de protéines plasmatiques est prouvée dans l'évolution de certaines poussées néphrotiques. C'est ainsi qu'elle peut être affirmée dans le cas I, où le test de Gordon à 2 % avant traitement, est nettement pathologique. Cette déperdition est probable dans le cas III, sur le vu des résultats des examens immuno-chimiques. La perte de protéines ne semble pas en rapport avec l'étiologie du syndrome: en effet, le test de Gordon est à 1 % dans le cas VII, qui concerne un syndrome né-

phrotique compliquant un purpura rhumatoïde; dans les conditions que nous avons précisées, ce résultat doit être considéré comme pathologique. Mais, contrairement aux résultats trouvés dans la littérature, la déperdition digestive ne paraît pas constante au début de l'évolution. En effet, test de Gordon et analyse immuno-chimique sont négatifs dans le cas II. Les résultats obtenus dans le cas IV sont plus discutables puisque, si le test de Gordon est négatif, on a pu démontrer l'existence d'un excès de protéines plasmatiques dans les selles étudiées par immuno-précipitation.

Après réponse favorable au traitement, on assiste dans le cas I à une négativation du test de Gordon. Le test, réalisé en cours de traitement dans le cas XVIII, est aussi négatif. Cependant, s'il en est de même pour le test de Gordon réalisé au cours de la période de traitement dans les cas VIII et IX, les recherches immuno-chimiques réalisées en même temps dans ces deux cas, paraissent démontrer la persistance d'une déperdition intestinale.

Nos autres résultats sont plus difficiles à expliquer. Il ne paraît pas possible de les faire tous correspondre avec l'état clinique ou biologique des malades. Citons notamment le cas XVI où, sans œdèmes, et avec un syndrome biologique très atténué, le test de Gordon est à 1 % (valeur pathologique par rapport aux témoins correspondants). Au contraire, des enfants en anasarque, et avec une biologie bouleversée, ont des tests normaux (cas X, XIII, XV).

L'insuffisance rénale n'a, par elle-même, aucune influence sur les résultats (cas V, X, XV, XIX) et les résultats des recherches immuno-chimiques effectuées dans le cas XIV doivent être attribués au syndrome néphrotique lui-même.

Reste à discuter l'influence de la thérapeutique sur les résultats, en dehors de son action sur le syndrome néphrotique: pour LAHEY (369) les résultats pathologiques pourraient être dus à la corticothérapie elle-même. En effet, HITZELBERGER et GLASS (289) ont constaté, chez des sujets atteints d'arthrite rhumatoïde et traités par les hormones surrénaliennes, l'apparition de fortes bandes cathodiques à

l'électrophorèse du liquide gastrique. GLASS (239) pense que ces bandes peuvent représenter des catabolites de l'albumine; leur apparition représenterait une augmentation de la déperdition gastrique d'albumine sous l'influence de ce traitement, et ceci pourrait être mis en relation avec l'augmentation du catabolisme de l'albumine déterminé par les glyco-corticoïdes (502).

Une telle action des hormones cortico-surréaliennes serait en contradiction avec l'effet favorable qu'elles exercent dans certaines stéatorrhées de l'adulte (100), où elles permettraient une remontée du taux de l'albumine sérique (204). De même, dans un cas d'entéropathie exsudative de l'enfant, WOLFF (620) obtient une réponse favorable, avec négativation du test de Gordon, sous l'influence du traitement cortisonique.

Dans nos études, la corticothérapie ne paraît pas influencer la déperdition digestive de protéines, comme le prouvent plusieurs tests de Gordon effectués à titre de témoins chez des enfants traités par ces hormones pour des causes diverses.

IV. — Conclusions : rôle et signification de l'entéropathie exsudative dans les syndromes néphrotiques

L'intervention d'une entéropathie exsudative au cours de l'évolution de certains syndromes néphrotiques est prouvée. La question se pose de savoir dans quelle mesure elle participe à l'avènement ou à l'entretien de l'hypoprotéinémie de ces syndromes.

Les études réalisées dans le syndrome néphrotique de l'enfant ou de l'adulte ne permettent pas encore de répondre à cette question avec précision. Il est possible de démontrer une déperdition dans des syndromes néphrotiques en évolution, sans que l'étiologie du syndrome semble jouer un grand rôle. La déperdition disparaît lors des rémissions, que celles-ci soient complètes ou incomplètes.

Selon les études expérimentales réalisées chez le rat par KLUTHE et RIEBOW (361), l'entéropathie n'apparaît que secondairement dans l'installation du syndrome: elle ne représenterait que la participation intestinale au syndrome œdémateux.

Dans ces conditions, la déperdition digestive ne peut être un facteur initial d'hypoprotéinémie. Elle ne peut jouer un rôle, à côté de la protéinurie, qu'en aggravant et en prolongeant l'hypoprotéinémie.

QUATRIÈME PARTIE

Mécanisme de la déperdition gastro-intestinale des protéines plasmatiques

La déperdition gastro-intestinale de protéines plasmatiques est un phénomène physiologique, et les gastro-entéropathies exsudatives ne sont caractérisées que par l'exagération de cette déperdition.

Aussi, dans un premier chapitre, nous tenterons d'élucider le mécanisme de la déperdition physiologique. Le second chapitre traitera des déperditions excessives dont la multiplicité des causes rend probable les caractères non strictement univoques de leurs mécanismes.

CHAPITRE I

LA DEPERDITION PHYSIOLOGIQUE DES PROTEINES PLASMATIQUES

Cette déperdition physiologique explique, en partie, le catabolisme normal des protéines du plasma. Sans revenir sur toutes les particularités du catabolisme de ces protéines, rappelons que la plupart des auteurs (387, 396, 398) admettent qu'il se produit dans le compartiment intravasculaire ou dans un compartiment qui n'est séparé de ce dernier par aucune « barrière de perméabilité ». La déperdition digestive doit ainsi répondre à cette condition : une partie des protéines plasmatiques contenues dans les vaisseaux sanguins du tractus gastro-intestinal doit pouvoir passer librement dans la lumière digestive pour y subir une destruction enzymatique. La compréhension des modalités de ce transfert de protéines nécessite l'étude des rapports entre la paroi digestive et les protéines du plasma. Nous limiterons cette étude à la déperdition intestinale.

I. — La paroi intestinale

Comme toute paroi digestive, la paroi intestinale, enveloppée d'une séreuse, comporte une musculuse, une sous-muqueuse et une muqueuse. Contrairement aux autres éléments de cette paroi, la muqueuse revêt une structure très particulière, faite de villosités séparées par des cryptes.

A. — LES VILLOSITÉS INTESTINALES

Elles représentent l'élément fonctionnel de l'absorption intestinale. Ce sont des évaginations de la muqueuse, d'une longueur de 0,5 à 1,5 mm, et dirigées vers la lumière digestive (617). Elles sont bordées par deux types de cellules: des cellules hautes, cylindriques, qui sont les agents de l'absorption et des cellules calicielles à mucus. Les cellules cylindriques, caractérisées par la richesse de leur équipement enzymatique, sont régulièrement disposées et engrénées les unes aux autres par leurs surfaces latérales, sauf dans leur portion tout à fait basale (139). Elles présentent, au niveau de leur pôle luminaire, une bordure en brosse continue. En microscopie électronique, cette bordure apparaît formée de microvillosités dont l'existence accroît encore la surface d'absorption de l'intestin.

Sous leur bordure épithéliale, les villosités contiennent un stroma dont l'axe, dirigé dans la longueur de la villosité, comporte des fibres musculaires lisses responsables d'une « action de pompe », mécanisme qui joue un rôle dans l'absorption.

Dans ce stroma, se trouvent de nombreux capillaires sanguins, souvent appliqués contre la base de l'épithélium de la muqueuse. Selon BENNETT (42), ces capillaires ont une structure particulière: dotés d'un revêtement endothélial continu reposant sur une membrane basale, ils possèdent des *pores intracellulaires* dont le diamètre varierait entre 20 et 50 millimicrons. Il existe, de plus, un chylifère central revêtu d'un endothélium, mais sans membrane basale. Si l'endothélium lymphatique n'est pas fenêtré comme celui des capillaires sanguins, il présenterait des solutions de continuité permettant une libre communication entre liquides interstitiels et lymphatiques (457).

B. — LES CRYPTES INTESTINALES

Entre les villosités intestinales, et à la base de ces dernières, siègent des structures glanduliformes ayant environ 400 microns de long: ce sont les glandes ou cryptes de

Lieberkühn. Elles sont constituées de cellules sécrétoires et, notamment, de cellules argentaffines et de cellules de Paneth. Mais elles comportent surtout des cellules indifférenciées qui représentent les futures cellules cylindriques des villosités. Les cryptes sont, en effet, les zones de régénération de la muqueuse intestinale: face à une desquamation continue, se produisant au niveau du sommet des villosités, prend place une multiplication et une migration continue des cellules indifférenciées le long des villosités voisines (67). Au cours de cette migration, ces cellules acquièrent progressivement la morphologie typique des cellules cylindriques intestinales (254). Parallèlement, les cellules, fortement basophiles au niveau des cryptes, se différencient et acquièrent leur équipement enzymatique (455).

II. — Les liquides interstitiels de la paroi intestinale

Comme tout tissu, la paroi intestinale contient un liquide interstitiel constitué, en partie, par le transsudat sanguin et, pour le reste, par les produits de l'absorption digestive.

A. — LE TRANSSUDAT PLASMATIQUE

Les capillaires sanguins laissent passer dans les espaces interstitiels une partie de leur plasma avec ses protéines. Les capillaires des villosités intestinales ont des pores suffisamment larges pour permettre le passage des grosses molécules. Dans ces conditions, le liquide interstitiel de la villosité doit être plus riche quantitativement et qualitativement en protéines plasmatiques que les liquides interstitiels des autres régions de l'organisme: il pourrait contenir la plupart des globulines du plasma et, en particulier, les grosses globulines, telles que la bêta-2 macroglobuline qui n'existe pas normalement dans le pool extravasculaire (122). Le passage des grosses molécules protéiques explique que des protéines de tailles différentes puissent être perdues à des taux semblables (35). Contrairement au rein, l'intestin ne se comporte pas comme un filtre vis-à-vis des différentes protéines (407). Il est probable que les lipides

du plasma suivent le même sort et que le liquide interstitiel intestinal soit riche en lipides d'origine sanguine.

B. — LES PRODUITS
DE L'ABSORPTION INTESTINALE

Après avoir absorbé et digéré les divers constituants du chyme, les cellules épithéliales livrent les produits de cette absorption, en partie dans les capillaires sanguins appliqués contre la basale de l'épithélium, tandis que le reste entre dans la composition des liquides interstitiels de la villosité.

Compte tenu de l'importance du contenu interstitiel de la villosité, surtout lors des périodes digestives, les voies de drainage de la muqueuse intestinale présentent une importance particulière.

III. — Le drainage de la villosité intestinale

La villosité présente deux possibilités de drainage de ses liquides interstitiels: la voie sanguine et la voie lymphatique. Chacune de ces voies est spécialisée dans le transport des différentes substances contenues dans ces liquides.

A. — LA VOIE SANGUINE

Les capillaires sanguins sont perméables à toutes les substances hydrosolubles de petit poids moléculaire, ainsi qu'aux composés liposolubles de taille modérée (617). Chargée d'une partie de la réabsorption de l'eau, la voie sanguine évacue les ions, les hydrates de carbone ainsi que les catabolites des protéines, présents sous forme d'acides aminés ou de peptides. L'absorption sanguine ne serait pas sélective. L'importance du drainage par voie sanguine s'explique par l'importance du volume sanguin, 500 à 1 000 fois supérieur à celui du volume lymphatique.

La voie sanguine est aussi chargée de drainer tous les lipides dont les chaînes d'acides gras contiennent moins de 10 atomes de carbone. Les acides gras à 12 atomes de carbone se partageraient également entre voie sanguine et lymphatique (114). Selon PLAYOUST (475 bis), il existerait,

dans l'épithélium intestinal, un système enzymatique permettant aux acides gras à chaîne courte ou moyenne de rester sous forme libre, non estérifiée, ce qui faciliterait leur transport sanguin. Cette absorption différentielle des lipides selon la longueur des chaînes de carbone de leurs acides gras a permis des applications thérapeutiques.

B. — LA VOIE LYMPHATIQUE

Elle joue, au niveau de la muqueuse intestinale, le rôle qui lui est attribué dans tous les autres tissus, ainsi qu'un rôle particulier dans le drainage des produits de l'absorption intestinale.

Elle est surtout chargée du transport des lipides qui, à l'exception des acides gras cités plus haut, gagnent obligatoirement la circulation par l'intermédiaire de la voie lymphatique. Dans cette dernière ils se trouvent, pour 80 %, sous forme de triglycérides et constituent les chylomicrons. Il faut remarquer que tous les lipides de la lymphe ne sont pas d'origine alimentaire et qu'il en existe aussi d'origine endogène (114). Le volume du drainage lymphatique de l'intestin est tel qu'il constitue 80 % du débit du canal thoracique. Par ailleurs, ces voies lymphatiques remplissent, au niveau de la muqueuse, leur rôle habituel: elles remettent en circulation les protéines plasmiques des liquides interstitiels.

IV. — La déperdition digestive physiologique

La démonstration du passage normal des protéines du plasma dans la lumière digestive, comme l'existence dans les selles de lipides d'origine endogène (198, 199, 327, 388, 548, 549, 621), implique qu'une partie des protéines plasmiques, comme une partie des lipides contenus dans les liquides interstitiels de la muqueuse intestinale, s'échappe de cette dernière sans emprunter ses voies de drainage.

La connaissance des déperditions pathologiques permet de préciser les modalités de cette fuite.

CHAPITRE II

LES DEPERDITIONS DIGESTIVES PATHOLOGIQUES DE PROTEINES PLASMATIQUES

I. — Les lésions dans l'entéropathie exsudative

Elles peuvent intéresser l'épithélium intestinal ou les voies de drainages des villosités.

A. — LES LÉSIONS DE L'ÉPITHÉLIUM INTESTINAL

Elles sont surtout importantes dans la maladie cœliaque. Dans cette affection, l'intestin présente une atrophie villeuse (159, 538), dans laquelle les villosités ont perdu leur relief intraluminaire. La muqueuse est plate et elle est revêtue d'un épithélium dont les cellules sont devenues cubiques. Au niveau des cryptes intervillieuses, on rencontre des glandes de Lieberkühn dont la profondeur est souvent du plus du double de la normale. Leur population cellulaire est beaucoup plus importante que chez le sujet sain, mais l'abondance des cellules indifférenciées traduit un arrêt de maturation de ces cellules, dont les capacités de migration vers le sommet de la villosité sont réduites. Ce point a été démontré par les études histo-autoradiographiques, au moyen de la thymidine tritiée, par CREAMER (137).

Les lésions villositaires, en particulier celles de leur épithélium, existent dans d'autres affections responsables de déperdition protidique. Il peut s'agir d'ulcérations, avec perte de la bordure épithéliale, d'origine tumorale ou inflammatoire, ou d'une inflammation du chorion, comme dans les jéjuno-iléites (99 bis). On peut citer ici également l'hyperplasie des structures glandulaires, avec métaplasie intestinale de l'épithélium dans les gastrites de Ménétrier (404).

B. — LES LÉSIONS DES VOIES DE DRAINAGE

1° *Lésions obstructives des lymphatiques.*

Décrites précédemment, elles existent dans différents types d'entéropathie exsudative.

Ce sont, tout d'abord, les obstructions des ganglions mésentériques ou de leurs afférents par un processus infectieux ou tumoral.

Ce sont ensuite les lymphangiectasies intestinales de WALDMANN (595), où la présence dans la muqueuse et dans la sous-muqueuse de dilatations ectasiques des lymphatiques fait admettre l'existence d'une obstruction en aval, dont l'origine serait le plus souvent malformative.

Dans tous ces cas, il y a absence plus ou moins complète de drainage de la lymphe des villosités, avec rétention dans ces dernières des substances à retour lymphatique électif, en particulier triglycérides et protéines du plasma.

2° *Les lésions de surcharge lymphatique.*

Il est ici nécessaire de revenir sur la signification des lymphangiectasies intestinales dont la nature n'est pas nécessairement obstructive. Elles peuvent n'être que la conséquence d'une simple surcharge lymphatique.

En effet, les capacités de transport des voies lymphatiques étant limitées, elles ne peuvent faire face à un flux trop élevé. Les études cinétiques de LACHAPELE et LACOSTE (36) montrent la difficulté de la vidange du canal thoracique dans le confluent veineux sous-clavier,

Toute pléthore de liquides interstitiels dans la villosité intestinale peut déborder les capacités fonctionnelles des lymphatiques, d'autant plus que l'œdème villositaire peut aggraver le dysfonctionnement lymphatique en comprimant ces derniers, comme cela se produit dans les œdèmes inflammatoires (301). L'hyperperméabilité des capillaires sanguins, sur laquelle insistent GROSS et coll. (261), retentit ainsi sur le fonctionnement lymphatique.

De même, l'œdème intestinal doit représenter la cause de la déperdition digestive mise en évidence dans les syndromes néphrotiques. Il n'est pas nécessaire d'admettre l'existence, dans ce syndrome, d'un trouble capillaire généralisé pour expliquer une transsudation exagérée de plasma dans les liquides interstitiels lors de l'installation ou des poussées des œdèmes: l'hypoprotéinémie, comme la rétention hydro-chlorurée provoquée par l'hyperaldostéronisme secondaire, peuvent être les uniques responsables d'une transsudation d'un liquide peu riche en protéines, mais suffisamment abondant pour rendre compte de la déperdition intestinale.

Dans l'hyperpression veineuse portale de l'insuffisance cardiaque, DUMONT (162) a montré que la congestion veineuse s'associait à une augmentation de la production de lymphes, l'hyperpression lymphatique précédant l'hyperpression veineuse. Ce mécanisme intervient, en particulier, dans la péricardite constrictive.

La surcharge fonctionnelle des lymphatiques peut être créatrice de lymphangiectasies. Il y a ainsi transformation d'un trouble fonctionnel en lésion anatomique. PETERSEN et HASTRUP (467) ont décrit des lymphangiectasies intestinales dans leur observation de péricardite constrictive avec entéropathie exsudative. L'existence de lésions lymphatiques secondaires à la surcharge, mais non encore fixées, est capable d'expliquer la régression retardée de la déperdition après la cure chirurgicale de la péricardite constrictive (475). Mais il semble que l'apparition de lymphangiectasies organisées à partir d'une surcharge fonctionnelle ne se manifeste qu'à la longue. Dans l'observa-

tion II d'entéropathie exsudative que nous avons rapportée, l'examen anatomique ne montre aucune lésion lymphatique, malgré l'importance de la dilatation lymphatique vue lors de l'intervention. Au cours de celle-ci, il fut possible d'observer la vidange des lymphatiques dès la levée du garrot mésentérique. L'absence de dilatation lymphatique à la biopsie du grêle ne signifie donc pas l'absence de stase.

3° *Les lésions des vaisseaux sanguins.*

Les lésions veineuses isolées ne sont pas signalées et nous avons vu que l'hyperpression veineuse entraînait l'hyperpression lymphatique, ce qui nous ramène au cas précédent.

Plus intéressante est la participation artérielle qui est à la base de l'entéropathie exsudative dans les troubles d'irrigation artérielle mésentérique. Celle-ci détermine l'anoxie tissulaire qu'EL SAYED (174) incrimine à l'origine des entéropathies exsudatives des insuffisances cardiaques. Cet auteur ne trouve pas de déperdition digestive au cours des cirrhoses bilharziennes avec hypertension portale, bien que tout bloc portal post-sinusoïdal entraîne une augmentation de production de lymphe, avec dilatation du canal thoracique (536). Il n'admet donc pas que l'hypertension veino-lymphatique soit responsable de l'entéropathie exsudative. Dans notre observation II, citée ci-dessus, le rôle de l'ischémie d'origine artérielle ne peut être rejetée, bien qu'elle n'ait produit aucune lésion anatomique. Mais l'anoxie elle-même peut être génératrice d'œdème, ce dernier étant aggravé par la compression veino-lymphatique simultanée.

Il faut signaler ici également le cas particulier d'une entéropathie exsudative causée par une malformation angiomateuse du grêle dans l'observation de ENGSTROM et coll. (177).

II. — **La fuite de protéines plasmatiques à partir de la villosité intestinale**

Quelle que soit leur cause première, les entéropathies exsudatives présentent, en commun, un excès de liquides

s'accompagnant d'un excès de protides et de lipides plasmatiques. Le débordement anatomique ou fonctionnel des voies lymphatiques chargées de leur drainage entraîne une hyperpression dans les villosités, d'où résulte une fuite de ces liquides à la fois vers la lumière digestive et vers le péritoine (315).

A. — LA FUITE VERS LA CAVITÉ PÉRITONÉALE

Démontrée au cours de laparotomies par JARNUM (312), elle est responsable de l'ascite chyleuse, fréquente en particulier dans la maladie de Waldmann.

Le transit des protéines plasmatiques vers le péritoine et à travers les différents éléments de la paroi digestive peut être en partie assuré par les leucocytes migrants au niveau desquels DOOREN (160) a pu localiser la sérum-albumine par immuno-fluorescence.

Le pigment céroïde siégeant dans les cellules de la musculuse externe peut représenter des lipides en transit dans la paroi captés par ces cellules. Ce pigment, fréquemment trouvé dans les syndromes de malabsorption (206), peut représenter le produit de l'oxydation de graisses non saturées, l'accumulation de ces lipides dépassant le potentiel antioxydant de ces cellules (99).

B. — LA FUITE VERS LA LUMIÈRE DIGESTIVE

Le problème majeur posé par cette fuite est l'existence d'une barrière épithéliale théoriquement imperméable aux grosses molécules.

Il est évident que les protéines, comme les autres substances qui participent à cette fuite, peuvent passer librement l'épithélium ulcéré par un cancer digestif. La lésion de l'épithélium, associée à la dilatation des capillaires sanguins et des lymphatiques, permet le passage des petites et des grosses molécules de P.V.P. marquée comme celui des molécules de trioléine, au cours de l'entéropathie exsudative expérimentale réalisée par irradiation chez la souris par BARANDUN et WITSCHI (30).

On peut admettre que les protéines plasmatiques puissent traverser plus facilement l'épithélium de la maladie cœliaque, dont les capacités enzymatiques sont réduites (549 bis).

Il est en revanche difficile d'admettre que les protéines du plasma soient capables de gagner la lumière digestive en passant à l'intérieur des cellules d'un épithélium intact dont les enzymes ne permettent le passage de protéines de la lumière intestinale vers la circulation sans les réduire en acides aminés. Aussi, bien que SOERGEL et INGELFINGER (544) aient découvert des protéines plasmatiques dans le mucus rectal, l'absence d'arguments en faveur d'une sécrétion digestive des protéines du plasma impose l'idée d'une simple « exsudation » de ces protéines, d'où le nom de « gastro-entéropathie exsudative ».

1° *L'exsudation digestive des protéines du plasma.*

a) *Exsudation pathologique.*

Puisque les protéines du plasma paraissent incapables de gagner la lumière digestive en passant à travers les cellules de l'épithélium villositaire, il est nécessaire d'admettre un passage inter-cellulaire. Ce mode de passage paraît se réaliser dans certaines entéropathies exsudatives, à la faveur d'une rupture de l'épithélium entraînant la création d'une véritable fistule chyleuse. RITTER (491), reproduisant chez la souris une obstruction lymphatique intestinale, constate, sur les coupes histologiques, la ballonnisation des lymphatiques et la rupture secondaire de l'épithélium avec fuite de leur contenu dans la lumière intestinale. Le phénomène est donc identique à celui réalisé chez le chien dans la fistule expérimentale entre œsophage et canal thoracique par GLENERT et JARNUM (241). Chez l'homme, la lymphographie peut permettre de visualiser ces fistules (591 bis) que STOELINGA (562) avait démontrées en retirant du liquide chyleux lors du tubage duodénal.

b) *Exsudation physiologique.*

Une telle exsudation, permise par la rupture épithéliale secondaire à l'hyperpression intra-villositaire, devrait aussi permettre d'expliquer l'existence de la déperdition physiologique. Sans exiger la présence d'une rupture épithéliale, il est possible d'admettre la production de cette déperdition physiologique au niveau du sommet des villosités intestinales où les cellules sont vieilles et dégénérées: ainsi CURRAN et CREAMER (139) trouvent au sommet des villosités ces cellules se détachant de la basale épithéliale et « flottant » entre les cellules voisines.

2° *Sécrétion digestive des protéines du plasma.*

Si la possibilité d'une sécrétion de protéines plasmatiques par la villosité intestinale doit être écartée, une telle sécrétion n'est pas à exclure au niveau des cryptes intestinales.

Les glandes de Lieberkühn sont, en majorité, constituées par des cellules indifférenciées qui représentent les futures cellules de l'épithélium villositaire. TRIER (578) a récemment insisté sur le rôle sécrétoire de ces cellules: il est possible de mettre en évidence, au niveau de leur pôle apical, des granules d'aspect sécrétoire qui peuvent être libérés dans la lumière des cryptes par un processus mérocrine ou apocrine. La nature et le rôle de cette sécrétion restent inconnus.

Rappelons que nous avons justement trouvé, à l'examen histologique du grêle de notre observation II, de très nombreuses vacuoles dans les cellules des culs-de-sac glandulaires. Ces vacuoles ne contiennent pas de mucus, car elles ne sont pas colorées par le P.A.S. Bien que leur étude histo-chimique complète n'ait pu être réalisée, leur nature lipidique est très probable. Ainsi, ces images pourraient représenter des aspects de sécrétion lipidique des cellules indifférenciées. Cette sécrétion lipidique pourrait être accompagnée de sécrétion de protéines plasmatiques par ces mêmes cellules qui seraient à la fois responsables de la

déperdition de protéines et d'une stéatorrhée endogène. La sécrétion de molécules intactes par des cellules ne possédant pas encore leur équipement enzymatique est admissible: il ne s'agirait que d'un simple passage intracellulaire de ces molécules. Cette sécrétion pourrait être à la fois responsable de certaines déperditions pathologiques et de la déperdition physiologique des protéines du plasma dans le tube digestif.

CHAPITRE III

CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

La connaissance de la déperdition gastro-intestinale des protéines plasmatiques a permis de comprendre l'inefficacité des régimes hyperprotidiques dans certains états d'hypoprotéinémie. Chez ces malades, le bilan azoté n'est d'ailleurs pas déficitaire, puisque la destruction des protéines perdues dans la lumière digestive est suivie de la réabsorption des acides aminés provenant de ce catabolisme. De même, les perfusions d'albumine ou de plasma n'augmentent que passagèrement la protéinémie. Elles sont suivies d'une élévation de la déperdition digestive, car celle-ci est proportionnelle au taux de la protéinémie. De plus, l'augmentation passagère de cette dernière déprime la synthèse et peut ainsi négativer le bilan azoté (316).

Le traitement des gastro-entéropathies exsudatives doit donc s'attaquer directement à la cause de la déperdition digestive. C'est ainsi que l'entéropathie exsudative de la maladie coeliaque guérit avec le régime sans gluten. Comme ce fut le cas dans une de nos observations, le traitement chirurgical, en rétablissant des conditions anatomiques normales, ou en supprimant la lésion causale, est capable de faire disparaître l'entéropathie. Il est alors illusoire de vouloir compenser l'hypoprotéinémie avant l'acte opéra-

toire : l'hypoprotéinémie par elle-même peut représenter une indication opératoire dans un certain nombre d'affections (68).

Dans d'autres entéropathies exsudatives, comme dans la maladie de Waldmann, nous sommes longtemps restés impuissants. L'intervention dans leur genèse d'une hyperpression lymphatique intestinale a conduit à la réalisation de régimes hypolipidiques (267, 562). Mais ces régimes peuvent engendrer des carences (1, 273) et il faut leur préférer les régimes excluant les triglycérides à longue chaîne (321). L'apport lipidique n'est alors représenté que par des acides gras dont le drainage intestinal s'effectue par voie sanguine. Ce type de régime, capable de réduire une chylurie ou un chylothorax (275), permet d'améliorer l'état des sujets atteints de maladie de Waldmann. HOLT (297) a pu le vérifier chez son malade par des études répétées au moyen de l'albumine ^{131}I . Cette action devrait aussi s'exercer dans d'autres types d'entéropathie.

CONCLUSIONS

La découverte des déperditions digestives des protéines du plasma a permis de comprendre le mode d'apparition ainsi que l'évolution de certaines hypoprotéïnémies au cours d'affections digestives ou non digestives, ou se présentant sous un aspect idiopathique.

Cette découverte a, de plus, permis d'expliquer en partie le catabolisme physiologique des protéines du plasma.

Le caractère dynamique de ces déperditions, suivies de digestion et de réabsorption dans le tube digestif, explique pourquoi nous ne possédons pas encore une méthode de mesure quantitative de ce phénomène.

Dans l'étude présente, nous avons insisté sur l'intérêt du test de Gordon; mais ses résultats ne sont valables que si on peut les comparer avec ceux réalisés simultanément chez des enfants normaux.

A côté de cette épreuve, les recherches directes des protéines du plasma dans les liquides digestifs, et surtout dans les selles, par les méthodes d'immuno-précipitation possèdent une valeur indiscutable dans certaines conditions d'interprétation. Les recherches effectuées dans les selles d'enfants normaux ont montré que, physiologiquement, il existe une élimination digestive, parfois importante, d'immuno-globulines au cours du premier âge. La signification de cette élimination par rapport aux états d'hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson reste à préciser.

A la base de ces déperditions digestives, dont les protéines du plasma ne représentent qu'un élément, à côté d'autres substances, telles que les lipides, il est possible d'incriminer soit une exsudation, soit une sécrétion par les cellules de la paroi intestinale. Le mécanisme n'est vraisemblablement pas identique dans tous les types de déperdition.

Les conséquences de ce concept ne sont pas uniquement d'ordre physiopathologique et le traitement des états d'hypoprotéïnémie en a bénéficié.

BIBLIOGRAPHIE

réduite aux ouvrages et articles cités

1. AAES-JORGENSEN (E.), LEPPIK (E.-E.), HAYES (H.-W.) et HOLMAN (R.-T.). — Essential fatty acid deficiency. II - In adult rats.
J. Nutr., 1958, **66**, 245-59.
2. ABDOU (I.-A.), REINHARDT (W.-O.) et TARVER (H.). — Plasma protein III - The equilibrium between blood and lymph protein.
J. biol. Chem., 1952, **194**, 15-23.
3. ACLAND (J.-D.) et ILLMAN (O.). — Studies of iodide transport against a concentration gradient by the small intestine of the rat in vitro.
J. Physiol. (Lond.), 1959, **147**, 260-8.
4. ADAMS (W.-S.), BLAHL (W.-H.), FIGUEROA (W.-G.) et BASSETT (S.-H.). — Human plasmapheresis. (abst.).
Amer. J. Med., 1953, **15**, 409.
5. ALARCON-SEGOVIA (D.), WAKIM (K.-G.) et WOLLAEGER (E.-E.). — Antigenicity of various gluten fractions.
Amer. J. dig. Dis., 1964, **9**, (n. s.), 72-7.
6. ALBERT (A.). — The enterohepatic circulation of radiothyroxine. (abst.).
J. Clin. Endocr., 1952, **12**, 942.
7. ALBERT (A.) et KEATING (F.-R. jr). — Role of gastrointestinal tract including liver, in metabolism of radiothyroxine.
Endocrinology, 1952, **51**, 427-43.
8. ALBRIGHT (F.), BARTTER (F.-C.) et FORBES (A.-P.). — The fate of human serum albumin administered intravenously to a patient with idiopathic hypoalbuminemia and hypoglobulinemia.
Trans. Ass. Amer. Phycns., 1949, **62**, 204-13.
9. ALBRINK (M.-J.), GLENN (W.-W.-L.), PETERS (J.-P.) et MAN (E.-B.). — The transport of lipids in chyle.
J. clin. Invest., 1955, **34**, 1467-75.
10. ALLEN (G.-E.) et HADDEN (D.-R.). — Congenital hypogammaglobulinemia with steatorrhoea in two adult brothers.
Brit. Med. J., 1964, **2**, 486-90.
11. ALTMAN (D.), SHAVER (W.) et VIAMONTE (J.-M.). — Lymphangiography in children.
Amer. J. Dis. Child., 1962, **104**, 335-41.
12. ANDERSEN (S.-B.). — Metabolism of gamma-ss-globulin in secondary hypogammaglobulinemia.
Amer. J. Med., 1963, **35**, 708-14.
13. ANDERSEN (C.-M.). — Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. Reversibility during treatment with a wheat gluten free diet.
Arch. Dis. Childh., 1960, **35**, 419-27.
14. ANTONACI (B.-L.) et MACAGNINO (G.). — Electrophoretic studies of serum and oedema fluid.
Acta med. scand., 1957, **159**, 133-6.
15. ARMSTRONG (F.-B.) et TARVER (H.). — Plasma protein. VI - Catabolism in vitro.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1960, **103**, 323-6.

16. ARMSTRONG (F.-B.), MARGEN (S.) et TARVER (H.). — Plasma protein. VII - Site of degradation of serum albumin.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1960, **103**, 592-6.
17. ARMSTRONG (S.-H. jr), Mc LEOD (K.), WOLTER (J.) et KUKRAL (J.). — The persistence in the blood of the radioactive label of albumin, gamma globulins, globulins of intermediate mobility studied with S^{35} and paper electrophoresis methods and preliminary results.
J. Lab. clin. Med., 1954, **43**, 918-37.
18. ARMSTRONG (S.-H. jr), KUKRAL (J.), HERSHMAN (J.), Mc LEOD (K.), WOLTER (J.) et BRONSKY (D.). — The persistence in the blood of the radioactive label of albumins, gamma globulins and globulins of intermediate mobility. II - Comparison of gamma globulins labeled with S^{35} and I^{131} in the same subjects.
J. Lab. clin. Med., 1955, **45**, 51-60.
19. ARMSTRONG (S.-H. jr), BRONSKY (D.) et HERSHMAN (J.). — The persistence in the blood of the radioactive label of albumins, gamma globulins, and globulins of intermediate mobility. III - Comparison of dea-way plots following oral and intravenous administration of the S^{35} label to the same subjects.
J. Lab. clin. Med., 1955, **46**, 857-70.
20. ARON (F.), VARGUES (R.), MICHON (J.) et GROUSSIN (P.). — Entérite agammaglobulinémique.
Arch. Mal. Appar. dig., 1963, **52**, 487-94.
21. ARVAY (N.) et PICARD (J.-D.). — Etude lymphographique des ascites chyleuses et du chylothorax.
Arch. Mal. Appar. dig., 1964, **53**, 793-810.
22. BADENOCH (J.), EVANS (J.-R.) et RICHARDS (W.-C.-D.). — The stomach in hypochromic anaemia.
Brit. J. Haemat., 1957, **3**, 175-85.
23. BADENOCH (J.). — Steatorrhoea in the adult.
Brit. med. J., 1960, **2**, 879-87 et 963-74.
24. BALANKURA (N.-K.). — Development of the mammalian lymphatic system.
Nature (Lond.), 1951, **168**, 196-7.
25. BALFOUR (D.-C. jr), HIGHTOWER (N.-C. jr), GAMBILL (E.-E.), WAUGH (J.-M.) et DOCKERTY (M.-B.). — Giant hypertrophy of gastric rugae (Menetrier's disease) associated with severe hypoproteinemia relieved only by total gastrectomy: report of case.
Gastroenterology, 1950, **16**, 773-81.
26. BANGHAM (D.-R.) et TERRY (R.-J.). — The absorption of I^{131} -labelled homologous and heterologous serum proteins fed orally to young rats.
Biochem. J., 1957, **66**, 579-83.
27. BARANDUN (S.), STAMPFLI (K.), SPENGLER (G.-A.) et RIVA (G.). — Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms.
Helv. med. Acta, 1959, **26**, 163-367.
28. BARANDUN (S.), AEBERSOLD (J.), BIANCHI (R.), KLUTHE (R.), MURALT (G. von), PORETTI (G.) et RIVA (G.). — Proteindiarrhöe, zugleich ein Beitrag zur Frage der sogenannten essentiellen Hypoproteinämie.
Schweiz. med. Wschr., 1960, **90**, 1458-67.
29. BARANDUN (S.), NUSSLE (D.), WITSCHI (H.-P.) et BUSER (F.). — Untersuchungen über den Durchtritt von Plasmaproteinen in das Darm-lumen bei gesunden Kindern.
Schweiz. med. Wschr., 1962, **92**, 316-21 et 353-6.
30. BARANDUN (S.) et WITSCHI (H.-P.). — Etude de la pathogénèse de l'hypoprotéinémie chez la souris irradiée,
In 474.

31. BARANDUN (S.), KOBLET (H.) et AEBERSOLD (J.). — Exsudative Enteropathie.
Schweiz. med. Wschr., 1963, **93**, 1074-7.
32. BARDIER (A.), DALOUS (A.) et Mme SALANOVA. — A propos d'un cas d'hypoprotidémie essentielle.
Arch. franç. Pédiat., 1960, **17**, 1102-4.
33. BARON (S.), NASOU (J.-P.), FRIEDMAN (R.-M.), OWEN (G.-M.), LEVY (H.-B.) et BARNETT (E.-V.). — Antibody production by hypogammaglobulinemia patients.
J. Immunol., 1962, **88**, 443-9.
34. BARTA (K.) et TICHY. — Zur Frage der Hypoproteinämie bei Magenpolypen: Immunologische Untersuchungen über die Eiweissstoffe im Magensaft.
Gastroenterologia (Basel), 1961, **96**, 12-25.
35. BARTH (W.-F.), WOCHNER (R.-D.), WALDMANN (T.-A.) et FAHEY (J.-L.). — Metabolism of human gamma macroglobulins.
J. clin. Invest., 1964, **43**, 1036-48.
36. BARTLETT (J.-P.) et ADAMS (W.-E.). — Generalized giant hypertrophic gastritis simulating neoplasm: differential diagnosis and report of case.
Arch. Surg., 1950, **60**, 543-58.
37. BARTTER (F.-C.), STEINFELD (J.-L.), WALDMANN (T.) et DELEA (C.-S.). — Metabolism of infused serum albumin in the hypoproteinemia of gastrointestinal protein loss and in analbuminemia.
Trans. Ass. Amer. Physns, 1961, **74**, 180-94.
38. BAUMAN (A.), ROTHSCILD (M.-A.), YALOW (R.-S.) et BERSON (S.-A.). — Distribution and metabolism of I^{131} labeled human serum albumin in congestive heart failure with and without proteinuria.
J. clin. Invest., 1955, **34**, 1359-68.
39. BECK (G.-E.) et DORTA (T.). — Un cas d'analbunémie.
Helv. med. Acta, 1959, **26**, 764-71.
40. BEEKEN (W.-L.), VOLWILER (W.), GOLDSWORTHY (P.-D.), WOOD (P.-A.), Mc MARTIN (M.-P.) et WESTORT (C.). — Comparative analysis of I^{131} albumin metabolism and distribution.
Clin. Res., 1959, **7**, 114-5.
41. BENDICH (A.) et KABAT (E.-A.). — Immunochemical estimation of the rate of disappearance of transfused gamma globulin from the blood in two cases of hypoproteinemia.
J. Lab. clin. Med., 1949, **34**, 1066-70.
42. BENNETT (H.-S.) LUFT (J.-H.) et HAMPTON (J.-C.). — Morphological classifications of vertebrate blood capillaries.
Amer. J. Physiol., 1959, **196**, 381-90.
43. BENNHOLD (H.), PETERS (H.) et ROTH (E.). — Über einen Fall von kompletter Analbunämie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen.
Verh. dtsch. Ges. inn Med., 1954, **60**, 630-4.
44. BENNHOLD (H.) et KALLEE (E.). — Comparative studies on the half life of I^{131} -labelled albumins and non radioactive human serum albumin in a case of analbuminemia.
J. clin. Invest., 1959, **38**, 863-72.
45. BENNHOLD (H.). — Das Menschliche Serumalbumin.
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss., 1961, **17**, 62-76.
46. BENNHOLD (H.) et OTT (H.). — Proteinverlust in den Verdauungstrakt.
Med. Klin., 1962, **57**, 814-21.
47. BENSON (G.-D.), KOWLESSAR (O.-D.) et SLEISENGER (M.-H.). — Adult celiac disease with emphasis upon response to the gluten-free diet.
Medicine (Baltimore), 1964, **43**, 1-40.

48. BENSON (J.-A. jr), CULVER (P.-J.), RAGLAND (S.), JONES (C.-M.), DRUMMEY (G.-D.) et BOUGAS (E.). — The D-xylose absorption test in malabsorption syndromes.
New Engl. J. Med., 1957, **256**, 335-9.
49. BENSON (P.-F.), GOUGH (M.-H.) et POLANI (P.-E.). — Lymphangiography and chromosome studies in females with lymphoedema and possible ovarian dysgenesis.
Arch. Dis. Childh., 1965, **40**, 27-32.
50. BERGER (E.). — La coeliakie: étiologie et pathogénèse.
Méd. Hyg. (Genève), 1958, **16**, 506-7.
51. BERGER (E.) et FREUDENBERG (E.). — Ist die Cöliackie durch Allergie gegen Gliadin bedingt.
Schweiz. med. Wschr., 1963, **93**, 549-53.
52. BERGGREEN (R.-G.). — Congenital megacolon (Hirschsprung's disease), associated with hypoproteinemia and edema.
J. Iowa St. med. Soc., 1962, **52**, 285-6.
53. BERKOWITZ (D.), CROLL (M.-N.) et LIKOFF (W.). — Malabsorption as a complication of congestive heart failure.
Amer. J. Cardiol., 1963, **11**, 43-7.
54. BERNARD (R.), COIGNET (J.), ROUSSEL (A.), MARIANI (R.) et ROUBY (R.). — Les manifestations atypiques de l'intolérance au gluten chez l'enfant.
Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue française (communication), 19^e, Paris, 1963.
55. BERNHEIM (M.), FRANÇOIS (R.), BIANCO (E.) et GILLY (R.). — Hypoprotidémie essentielle chez l'enfant. Ses rapports avec l'hypogammaglobulinémie.
Pédiatrie, 1955, **10**, 507-14.
56. BERNHEIM (M.), CREYSEL (R.), GILLY (R.) et FOURNIER (P.). — Agammaglobulinémie congénitale avec stéatorrhée chez deux jumeaux hétérozygotes de sexe différent.
Pédiatrie, 1959, **14**, 881-6.
57. BERNHEIM (M.), LARBRE (F.), GERMAIN (D.), Mme PELLET et ABOULOLA. — L'iléite terminale (maladie de Crohn) chez l'enfant. A propos d'un cas opéré. Etude anatomo-clinique.
Pédiatrie, 1961, **16**, 231-40.
58. BERNHEIM (M.), FRANÇOIS (R.), LARBRE (F.), ROSENBERG (D.), CREYSEL (R.), MANUEL (Y.) et FREYCON (M.-T.). — Les carences dissociées en anticorps. A propos d'une observation d'infections à répétition par absence de beta-2M et beta-2A globulines.
Pédiatrie, 1964, **19**, 189-200.
59. BERNHEIM (Ph.), SCHENKEL (J.-P.), BERGOZ (R.), MEYKADEH (F.) et GOLDSCHLAG (H.). — A propos d'un cas d'entéropathie exsudative.
Praxis, 1963, **52**, 231-3.
60. BERNIER (J.-J.) et LAMBLING (A.). — Les hypoprotidémies par pertes protidioliques intestinales.
Path. Biol., 1960, **8**, 1907-9.
61. BERNIER (J.-J.). — Exploration fonctionnelle par les corps marqués.
Arch. Mal. Appar. dig., 1961, **50**, 1167-8.
62. BERNIER (J.-J.), LAMBLING (A.), BADER (J.-P.) et VIDON (N.). — La détection des protéines dans le suc gastrique. I - Contradictions entre les résultats fournis par la titrimétrie et ceux fournis par la sérulalbumine ¹³¹I et le P. V. P. ¹³¹I.
Arch. Mal. Appar. dig., 1961, **50**, 1175-8.

63. BERSON (S.-A.), YALOW (R.-S.), SCHREIBER (S.-S.) et POST (J.). — Tracer experiments with I^{131} labeled human serum albumin: distribution and degradation studies.
J. clin. Invest., 1953, **32**, 746-68.
64. BERSON (S.-A.) et YALOW (R.-A.). — The distribution of I^{131} labeled serum albumin introduced into ascitic fluid: Analysis of the kinetics of a three compartment catenary transfer system in man and speculations on possible sites of degradation.
J. clin. Invest., 1954, **33**, 377-87.
65. BERSON (S.-A.) et YALOW (R.-S.). — Quantitative aspects of iodine metabolism. The exchangeable organic iodine pool and the rates of thyroidal secretion, peripheral degradation and fecal excretion of endogenously synthesized organically bound iodine.
J. clin. Invest., 1954, **33**, 1533-52.
66. BERSON (S.-A.) et YALOW (R.-S.). — Radiochemical and radiobiological alterations of I^{131} -labeled proteins in solution.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, **70**, 56-68.
67. BERTALANFFY (F.-D.). — Cell renewal in the gastrointestinal tract of man.
Gastroenterology, 1962, **43**, 472-5.
68. BETTEX (M.), NUSSLE (D.) et ECKMANN (L.). — Aspects chirurgicaux des entéropathies avec déperdition de protéines.
Gastroenterologia (Basel), 1962, **98**, 76-86.
69. BILLE (B.) et VAHLQUIST (B.). — Idiopathic hypoproteinaemia versus hypoproteinaemia due to pancreatic dysfunction.
Acta paediat. (Uppsala), 1955, **44**, 435-43.
70. BIRKE (G.), LILJEDAHN (S.-O.), PLANTIN (L.-O.) et WETTERFORS (J.). — Ventrikelns roll i Albuminmetabolismen.
Nord. Med., 1959, **62**, 1741-4.
71. BIRKE (G.), GULLBERG (R.), LILJEDAHN (S.-O.), OLHAGEN (B.), PLANTIN (L.-O.) et WETTERFORS (J.). — Albumin. Patofysiologiska och kliniska synpunkter.
Nord. Med., 1961, **65**, 613-23.
72. BIRKE (G.), LILJEDAHN (S.-O.), OLHAGEN (B.), PLANTIN (L.-O.) et AHLINDER (S.). — Catabolism and distribution of gamma globulin. A preliminary study with I^{131} -labelled gamma globulin.
Acta med. scand., 1963, **173**, 589-603.
73. BJERKELUND (C.-J.). — Symptomatic sprue. A study of six verified cases.
Acta med. scand., 1950, **137**, 130-49.
74. BJORNEBOE (M.) et SCHWARTZ (M.). — Investigations concerning the changes in serum proteins during immunization. The cause of hypoalbuminemia with high gamma globulin values.
J. exp. Med., 1959, **110**, 259-70.
75. BLAHD (W.-H.), FIELDS (M.) et GOLDMAN (R.). — The turnover rate of serum albumin in the nephrotic syndrom as determined by I^{131} labeled adbumin.
J. Lab. clin. Med., 1955, **46**, 747-56.
76. BLANKENHORN (D.-H.), HIRSCH (J.) et AHRENS (E.-H. jr). — Transintestinal intubation technic for measurement of gut length and physiological sampling at human loci.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1955, **88**, 356-62.
77. BLOOD (M.-J.) et FAIRCHILD (R.-C.). — Two cases of chylous ascites and chylothorax in infants with recovery.
J. Kans. med. Soc., 1953, **54**, 108-11.

78. BOLT (R.-J.), PARRISH (J.-A.) FRENCH (A.-B.) et POLLARD (H.-M.) — Adult coeliac disease. Histologic results of long-term low gluten diet. *Ann. intern. Med.*, 1964, **60**, 581-6.
79. BORER (F.). — Maladie de Crohn chez le nourrisson. *Gastroenterologia* (Basel). 1961, **95**, 48-56.
80. BORGSTRÖM (B.), DAHLQVIST (A.), LUNDH (G.) et SJOVALL (J.). — Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *J. clin. Invest.*, 1957, **36**, 1521-36.
81. BOUDIN (G.), BARBIZET (J.), PEPIN (B.) et BERGER (J.). — L'hypoprotéinémie idiopathique. A propos d'un cas compliqué de fièvre prolongée et terminé par une méningite purulente. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, **75**, 151-60.
82. BOUND (J.-P.) et HACKETT (W.-R.). — Idiopathic hypoproteinemia, oedema and amino-aciduria in an infant. *Arch. Dis. Childh.*, 1953, **28**, 104-9.
83. BOWMAN (J.-M.). — Absorption of isohemagglutinins in the newborn. *Pediatrics*, 1955, **16**, 438-43.
84. BRESSANI (R.). — Action d'un déséquilibre des acides aminés sur la rétention d'azote. I - Action d'une déficience relative en tryptophane chez le chien. *J. Nutr.*, 1962, **78**, 365-70.
85. BRINER (W.), GORDON (R.-S. jr) et WALDMANN (T.-A.). — Principles in the production and formulation of I¹³¹-labeled polyvinylpyrrolidone ans Cr⁵¹-labeled serum albumin for parenteral use. In 474.
86. BRUMMER (P.) et SEPPALA (P.). — Effect of acidification on the electrophoretic pattern of anacid gastric juice. *Amer. J. dig. Dis.*, 1963, **8** (n. s.), 473-7.
87. BRUNI (R.) et MASSIMO (L.). — Descrizione di un rarissimo caso di malattia di Whipple nell'età pediatrica. *Minerva pediat.*, 1959, **11**, 717-22.
88. BRUTON (O.-C.). — Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 1952, **9**, 722-8.
89. BRUTON (O.-C.) APT (L.), GITLIN (D.) et JANEWAY (C.-A.). — Absence of serum gammaglobulins. *Amer. J. Dis. Child.*, 1952, **84**, 632-6.
90. BUCHANAN (D.-J.) et RAPOPORT (S.). — Chemical comparison of normal meconium and meconium from a patient with meconium ileus. *Pediatrics*, 1952, **9**, 304-10.
91. BURSON (N. jr) et BLOOM (W.-L.). — Studies on the gastrointestinal excretion of dextran. (abst.). *Amer. J. Med.*, 1951, **11**, 618.
92. BUSH (J.-A.). — The role of trace elements in hemopoiesis and in the therapy of anemia. *Pediatrics*, 1956, **17**, 586-95.
93. BUTZ (W.-C.). — Giant hypertrophic gastritis. *Gastroenterology*, 1960, **39**, 183-90.
94. CAGLI (V.) et MANGIONE (A.). — Le ipoproteinemie essenziali. *Rass. fisiopat.* (Pisa), 1957, **29**, 474-90.
95. CAREDDU (P.), CEVINI (G.), CHIUCELLO (G.) et VIGORELLI (L.). — L'enteropatia essudativa nella malattia celiaca: effetti della dieta priva di glutine. *Minerva pediat.*, 1963, **15**, 38-42.
96. CAREDDU (P.), CHIUCELLO (G.) et CEVINI (G.). — Enteropatia essudativa ed edema acuto transitorio. *Minerva pediat.*, 1963, **15**, 678-83.

97. CAREDDU (P.), CHIUMELLO (G.), VACCARI (A.), BARDARE (M.) et ZILLOCCI (A.). — Action du gluten sur l'absorption et sur la perméabilité intestinale au cours des rémissions de la maladie coeliaque. Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue française (communication), 19^e, Paris, 1963.
98. CARTWRIGHT (G.-E.), GUBLER (C.-J.) et WINTROBE (M.-M.). — Studies on copper metabolism. XI - Copper and iron metabolism in the nephrotic syndrome.
J. clin. Invest., 1954, **33**, 685-98.
99. CASSELMAN (W.-G.-B.). — The in vitro preparation and histochemical properties of substances resembling ceroid.
J. exp. Med., 1951, **94**, 549-62.
- 99 bis. CATTAN (R.). — Les jéjuno-iléites infectieuses subaiguës et chroniques de l'adulte.
Sem. Hôp. Paris, 1959, **35**, 2959-63.
100. CATTAN (R.). — Mécanisme d'action des corticoïdes dans les stéatorrhées.
Arch. Mal. Appar. dig., 1961, **50**, 1272-4.
101. CATTAN (R.) et VESIN (P.). — A propos des entéropathies exsudatives de l'adulte.
Arch. Mal. Appar. dig., 1961, **50**, 1205-7.
102. CATTAN (R.) et VESIN (P.). — Manifestations intestinales des carences immunitaires. (abst.).
Arch. Mal. Appar. dig., 1961, **50**, 1249.
103. CATTAN (R.). — Troubles digestifs et hypoprotéinémie idiopathique.
Ouest méd., 1962, **15**, 556-60.
104. CHAPTAL (J.), JEAN (R.), CAMPO (Cl.), POURQUIER (H.) et MALZAC (J.). — Application des isotopes en pédiatrie. (abst.).
Arch. franç. Pédiat., 1964, **21**, 637.
105. CHARLES (J.-M.). — L'épreuve à la radiothyroxine en pédiatrie.
108 p., dactylog.
(Thèse Méd. Nancy, 1962).
106. CHELI (R.), DODERO (M.), CELLE (G.) et VASSALOTTI (M.). — Gastric biopsy and secretory findings in hypochromic anaemias.
Acta haemat. (Basel), 1959, **22**, 1-11.
107. CHIUMELLO (G.), CEVINI (G.) et CAREDDU (P.). — Alterata permeabilità gastrointestinale al P. V. P. I¹³¹ in alcuni stati morbosì nell'infanzia.
Minerva pediat., 1962, **14**, 836-8.
108. CHIUMELLO (G.), CEVINI (G.), GUERCIO (M.-J. del) et BARDARE (M.). — Observations sur la perméabilité intestinale aux protéines plasmatiques à l'état normal et pathologique chez l'enfant. Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue française (communication), 19^e, Paris, 1963.
109. CHODOS (D.-D.-J.), ELY (R.-S.) et KELLEY (V.-C.). — Paper electrophoresis of duodenal fluid from patients with cystic fibrosis of pancreas.
Proc. Soc. exp. Biol. (N Y.), 1958, **99**, 775-7.
110. CHOKAS (W.-V.), CONNOR (D.-H.) et INNES (R.-C.). — Giant hypertrophy of the gastric mucosa, hypoproteinemia and edema.
Amer. J. Med., 1959, **27**, 125-31.
111. CHRISTIANSEN (P.-A.), KIRSNER (J.-B.) et ABLAZA (J.). — D-xylose and its use in the diagnosis of malabsorptive states.
Amer. J. Med., 1959, **27**, 443-53.
112. CITRIN (Y.), STERLING (K.) et HALSTED (J.-A.). — The mechanism of hypoproteinemia associated with giant hypertrophy of the gastric mucosa.
New Engl. J. Med., 1957, **257**, 906-12.

113. CLARK (S.-L. jr). — The ingestion of proteins and colloidal materials by columnar absorptive cells of the small intestine in suckling rats and mice.
J. biophys. biochem. Cytol., 1959, **5**, 41-50.
114. CLEMENT (G.). — La digestion et l'absorption des graisses.
Presse méd., 1965, **73**, 713-8.
115. COE (J.) et PETERSON (R.). — Sudden unexpected death in infancy and milk sensitivity.
J. Lab. clin. Med., 1963, **62**, 477-8.
116. COHEN (H.), METZ (J.) et HART (D.). — Protein-losing gastroenteropathy in Kwashiorkor.
Lancet, 1962, **1**, 52.
117. COHEN (S.), HOLLOWAY (R.-C.), MATTHEWS (C.) et Mc FARLANE (A.-S.) — Distribution and elimination of ^{131}I - and ^{14}C -labelled plasma proteins in the rabbit.
Biochem. J., 1956, **62**, 143-54.
118. COHEN (S.) et GORDON (A.-H.). — Catabolism of plasma albumin by the perfused rat liver.
Biochem. J., 1958, **70**, 544-51.
119. COHEN (S.). — Chromatographic behaviour of human albumin labelled with iodine 131.
Nature (Lond.), 1959, **183**, 393-4.
120. COHEN (S.) et FREEMAN (T.). — Metabolic heterogeneity of human gamma-globulin.
Biochem. J., 1960, **76**, 475-87.
121. COHEN (S.), FREEMAN (T.) et Mc FARLANE (A.-S.). — Metabolism of ^{131}I labeled human albumin.
Clin. Sci., 1961, **20**, 161-70.
122. COHEN (S.). — Gamma-globulin metabolism.
Brit. med. Bull., 1963, **19**, 202-6.
123. COLES (B.-L.). — Serum protein pattern in infants with nutritional disorders.
Arch. Dis Childh., 1960, **35**, 271-5.
124. COLIN (J.) et POLONOVSKI (C.). — Explorations biologiques en pédiatrie.
2^e éd., Expansion Scientifique, Paris, 1963, 1194 p.
125. COOKE W.-T.), THOMAS (G.), MANGALL (D.) et CROSS (H.). — Observations on the faecal excretion of total solids, nitrogen, sodium, potassium, water and fat in the steatorrhoea syndrome.
Clin. Sci., 1953, **12**, 223-34.
126. COOKE (W.-T.) WEINER (W.) et SHINTON (N.-K.). — Agammaglobulinaemia: report of 2 adult cases.
Brit. med. J., 1957, **1**, 1151-2.
127. COOLEY (J.-C.), CLAGETT (O.-T.) et KIRKLIN (J.-W.). — Surgical aspects of chronic constrictive pericarditis; a review of 72 operative cases.
Ann. Surg., 1958, **147**, 488-93.
128. COONS (A.-H.), LEDUC (E.-H.) et CONNOLLY (J.-M.). — Studies on antibody production. I - A method for the histochemical demonstration of specific antibody and its application to a study of the hyperimmune rabbit.
J. exp. Med., 1955, **102**, 49-59.
129. COPE (C.-L.) et GOADBY (H.-K.). — Study of case of idiopathic hypoproteinaemia.
Lancet, 1935, **1**, 1038-40.

130. COPE (O.) et MOORE (F.-D.). — Study of capillary permeability in experimental burns and burn shock using radioactive dyes in blood and lymph.
J. clin. Invest., 1944, **23**, 241-57.
131. CORBEEL (L.), MALBRAIN (H.) et de VISSCHER (M.). — L'hypoprotéïnémie essentielle chez l'enfant.
Acta paediat. belg., 1954, **8**, 337-50.
132. CORDANO (A.), BAERTL (J.-M. et GRAHAM (G.-G.). — Copper deficiency in infancy.
Pediatrics, 1964, **34**, 324-36.
133. COTTE (J.), CHARRAT (A.), COLLOMBEL (C.) et PADIS (L.). — Le test de charge au xylose dans l'exploration fonctionnelle du grêle en pédiatrie.
Pédiatrie, 1963, **18**, 873-80.
134. COTTIER (H.) et BARANDUN (S.). — Morphologische Pathologie des Antikörpermangelsyndroms.
Helv. med. Acta, 1959, **26**, 461-539.
135. COTTOM (D.-G.), LONDON (D.-R.) et WILSON (B.-D.-R.). — Neonatal oedema due to exudative enteropathy.
Lancet, 1961, **2**, 1009-12.
136. CRANE (C.-W.) et NEUBERGER (A.). — Absorption and elimination of ¹⁵N after administration of isotopically labelled yeast protein and yeast protein hydrolysate to adult patients with coeliac disease.
Brit. med. J., 1960, **2**, 815-23 et 888-94.
137. CREAMER (B.). — Dynamics of the mucosa of the small intestine in idiopathic steatorrhea.
Gut, 1962, **3**, 295-300.
138. CULBERTSON (J.-T.). — Natural transmission of immunity against trypanosoma lewisi from mother rats to their offspring.
J. Parasit., 1938, **24**, 65-82.
139. CURRAN (R.-C.) et CREAMER (B.). — Ultrastructural changes in some disorders of the small intestine associated with malabsorption.
J. Path. Bact., 1963, **86**, 1-8.
140. DAGNELIE (J.). — Problèmes physiopathologiques de la gastrite hypertrophique à plis géants.
Acta gastro-ent. belg., 1962, **25**, 468-513.
141. DAHL-IVERSEN (E.). — New views on postoperative hypoproteinemia based upon recent examinations carried out by E. Westengaard.
J. Oslo Cy Hosp., 1961, **11**, 92-8.
142. DAVIDSON (J.-D.), WALDMANN (T.-A.), DE WITT (S.), GOODMAN (D.-S.) et GORDON (R.-S.). — Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart failure.
Lancet, 1961, **1**, 899-902.
143. DAVIDSON (W.-M.-B.) et MARKSON (J.-L.). — The gastric mucosa in iron-deficiency anaemia.
Lancet, 1955, **2**, 639-43.
144. DAWSON (A.), WILLIAMS (R.) et WILLIAMS (H.-S.). — Faecal P. V. P.-excretion in hypoalbuminaemia and gastrointestinal disease.
Brit. med. J., 1961, **2**, 667-70.
145. DAYNES (G.). — Naughtiness, depression and fits due to wheat sensitivity.
Proc. roy. Soc. Med., 1956, **49**, 391-4.
146. DEBRE (R.), ROYER (P.), LESTRADET (H.) et REISER (D.). — L'hypoprotéïnémie idiopathique de l'enfant.
Sem. Hôp. Paris, 1953, **29**, 1899-906.
147. DEES (S.-C.). — Allergy to cow's milk.
Pediat. Clin. N. Amer., 1959, **6**, 881-900.

- 147 bis. DEGEORGES (M.), MILHAUD (G.) et SAFAR (M.). — Insuffisance cardiaque avec hypoprotéidémie par perte digestive compliquant une insuffisance mitrale. Correction chirurgicale.
Soc. Méd. Hôp. Paris, 19 février 1965.
148. DEGNAN (T.-J.). — Idiopathic hypoproteinemia.
J. Pediat., 1957, **51**, 448-52.
149. De LANGEN (C.-D.). — Steatorrhea and the intestinal circulation.
Acta med. scand., 1953, **146**, 7-19.
150. DELBARRE (F.), PAOLAGGI (J.-B.) et BASSET (F.). — Thésaurismose « artificielle » par polyvinyl-pyrrolidone. Présentation de deux cas.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, **115**, 243-58.
151. DELBARRE (F.), LEYMARIOS (J.) et PAOLAGGI (J.-B.). — L'insuffisance circulatoire entéro-mésentérique non nécrosante. Un cas d'angor intestinal.
Sem. Hôp. Paris, 1964, **40**, 3004-7.
152. DENT (C.-E.) et SCHILLING (J.-A.). — Studies on absorption of proteins: the amino acid pattern in portal blood.
Biochem. J., 1949, **44**, 318-32.
153. DEPARIS (M.), AUZEPY (Ph.), GROSGOGÉAT (Y.) et BERCOVICI (J.-P.). — Angor intestinal par thrombose totale de l'artère mésentérique supérieure: un cas avec stéatorrhée.
Sem. Hôp. Paris, 1964, **40**, 3000-3.
154. DEROW (H.-A.). — The nephrotic syndrome.
New Engl. J. Med., 1958, **258**, 77-82 et 124-9.
155. Di SANT'AGNESE (P.-A.) et JONES (W.-O.). — The celiac syndrome (malabsorption) in pediatrics. Classification, differential diagnosis, principles of dietary management.
J. Amer. med. Ass., 1962, **180**, 308-16.
156. DIXON (F.-J.), TALMAGE (D.-W.), MAURER (P.-H.) et DEICHMILLER (M.). — The half-life of homologous gamma globulin (antibody) in several species.
J. exp. Med., 1952, **96**, 313-8.
157. DOLLE (W.), MARTINI (G.-A.) et PETERSEN (F.). — Idiopathische familiäre Kardiomegalie mit intermittierenden Eiweissverlust in den Magen-Darm-Kanal.
Dtsch. med. Wschr., 1962, **87**, 1333-8.
158. DODALDSON (R.-M. jr) et HOLT (P.-R.). — Idiopathic protein-losing enteropathy in an adult, with apparently complete recovery.
Amer. J. Med., 1963, **34**, 572-7.
159. DONIACH (I.) et SHINER (M.). — Duodenal and jejunal biopsies. II - Histology.
Gastroenterology, 1957, **33**, 71-86.
160. DOOREN (L.-J.), Van GELDEREN (H.-H.) et VINK (C.-L.-J.). — Exsudative enteropathy.
Acta paediat. (Uppsala), 1961, **50**, 249-62.
161. DRINKER (C.-K.) et YOFFEY (J.-M.). — Lymphatics, lymph and lymphoid tissue: their physiological and clinical significance.
Londres-Oxford, Harvard, 1941, 406 p.
162. DUMONT (A.-E.), CLAUSS (R.-H.), REED (G.-E.) et TICE (D.-A.). — Lymph drainage in patients with congestive heart failure. Comparison with findings in hepatic cirrhosis.
New Engl. J. Med., 1963, **269**, 949-52.
163. DURAND (P.) et ROMANO (C.). — Esiste l'ipoproteinemia idiopatica? Considerazioni su di un caso di ipoproteinemia in un paziente con forma incompleta di mucoviscidosi.
Minerva pediat., 1959, **11**, 717-22.

164. DVORAK (J.), KUBOVY (A.), ZAZVORKA (Z.) et HONS (J.). — Ein Fall von idiopathischer Hypoalbuminämie mit Aminoacidurie beim Säugling. *Helv. paediat. Acta*, 1954, **9**, 258-63.
165. EAGLE (H.) et PIEZ (K.-A.). — The utilization of proteins by cultured human cells. *J. biol. Chem.*, 1960, **235**, 1095-7.
166. EARLE (D.-P.), HUTT (M.-P.) SCHMID (K.) et GITLIN (D.). — Observations on double albumin: a genetically transmitted serum protein anomaly. *J. clin. Invest.*, 1959, **38**, 1412-20.
167. EBAUGH (F.-G. jr), CLEMENS (T. jr), RODNAN (G.) et PETERSON (R.-E.). — Quantitative measurement of gastrointestinal blood loss. I - Use of radioactive Cr51 in patients with gastro-intestinal hemorrhage. *Amer. J. Med.*, 1958, **25**, 169-81.
168. EDOZIEN (J.-C.). — The serum proteins in kwashiorkor. *J. Pediat.*, 1960, **57**, 594-603.
169. EHRENGUT (W.). — Die angeborene idiopathische Odemkrankheit mit Hypoproteinämie. *Z. Kinderheilk.*, 1954, **74**, 141-57.
170. EISENMENGER (W.-J.) et SLATER (R.-J.). — Distribution and decay of ¹³¹I tagged albumin and gamma globulin in patients with cirrhosis. *J. clin. Invest.*, 1953, **32**, 564-5.
171. EISENMENGER (W.-J.). — Hepatic function and protein metabolism in cirrhosis of the liver. *Med. Clin. N. Amer.*, 1955, **39**, 719-34.
172. ELIASCH (H.), SELLERS (A.-L.), ROSENFELD (S.) et MARMORSTON (J.). — Protein metabolism in the mammalian kidney. *J. exp. Med.*, 1955, **101**, 129-34.
173. ELLIS (L.-D.) et HALL (F.-C.). — Chronic hereditary edema (Milroy's disease); its clinical aspects and nature of its production. *New Engl. J. Med.*, 1933, **209**, 934-9.
174. EL SAYED (M.) et FIKRY (M.-E.). — A study of the role of proteinorrhoea (protein-losing gastro-enteropathy) in bilharzial hepatic fibrosis. *Gut*, 1964, **5**, 68-70.
175. ENGLE (R.-L. jr), WOODS (K.-R.) et PERT (J.-H.). — Studies on the phylogenesis of gamma globulins and plasma cells. *J. clin. Invest.*, 1958, **37**, 892.
176. ENGSTRAND (L.) et ABERG (B.). — Excretion of intravenously administered dextran. *Lancet*, 1950, **1**, 1071-3.
177. ENGSTRÖM (N.), LJUNGVIST (A.), PERSSON (B.) et WETTERFORS (J.). — Tuberosus sclerosis with a localized angiomatous malformation in the ileum and excessive albumin loss into the lower intestinal tract. Report of the case. *Pediatrics*, 1962, **30**, 681-95.
178. ENZER (N.-B.) et HIJMANS (J.-C.). — Ulcerative colitis beginning in infancy. A report of 5 cases. *J. Pediat.*, 1963, **63**, 437-43.
179. ERLANDSON (M.-E.). — Iron metabolism and iron deficiency anemia. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1962, **9**, 673-88.
180. FAHEY (J.-L.) et STEINFELD (J.-L.). — Chromatographic differences between radioiodinated albumin preparations and normal human serum albumin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1958, **97**, 281-4.

181. FAIRLEY (N.-H.) et MACKIE (F.-P.). — Clinical and biochemical syndrome in lymphadenoma and allied diseases involving mesenteric lymph glands.
Brit. med. J., 1937, **1**, 375-80.
182. FANCONI (G.). — Urologische Erkrankungen ohne auffälligen Harnbefund.
Arch. Kinderheilk., 1937, **112**, 202-22.
183. FANCONI (G.). — Ueber Störungen des Wasser-, Kochsalz- und Plasmaeiweißhaushaltes.
Schweiz. med. Wschr., 1946, **76**, 791-7.
184. FEINBERG (S.-B.), KRIVIT (W.) et ULSTROM (R.-A.). — Characteristic roentgen findings of colon in exudative enteropathy secondary to Hirschsprung's disease.
Radiology, 1963, **80**, 212-5.
185. FERRIER (P.), HAMPAÏ (A.) et BAUMGART (C.). — Evaluation du test au D-Xylose chez l'enfant normal.
Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue française (communication), 19^e, Paris, 1963.
186. FINKELSTEIN (M.-S.) et UHR (J.-W.). — Specific inhibition of antibody by passively administered ¹⁹S and ⁷S antibody.
Science, 1964, **146**, 67-9.
187. FLEISHER (D.-S.), DIGEORGI (A.-M.) et HUANG (N.-N.). — Hypoproteinemia and oedema as early manifestations of fibrocystic disease of the pancreas. (abst.).
Amer. J. Dis. Child., 1959, **98**, 110.
188. FLEISHER (D.-S.), DIGEORGE (A.-M.), BARNES (L.-A.) et CORNFELD (D.). — Hypoproteinemia and edema in infants with cystic fibrosis of the pancreas.
J. Pediat., 1964, **64**, 341-8.
189. FLEISHER (D.-S.), DIGEORGE (A.-M.), AUERBACH (V.-H.), HUANG (N.-N.) et BARNES (L.-A.). — Protein metabolism in cystic fibrosis of the pancreas.
J. Pediat., 1964, **64**, 349-56.
190. FOMON (S.-J.) et MAY (C.-D.). — The adequacy of soya bean protein in promoting nitrogen retention in infancy. Preliminary study.
Amer. J. Dis. Child., 1959, **98**, 6-10.
191. FONTAINE (G.), DELECOUR (M.), WALBAUM (R.), LELONG (M.), FARRIAUX (J.-P.), CUVELIER (R.) et DEHAENE (P.). — Les anticorps anti-lait de vache. Problèmes posés par leur détection et leur interprétation.
Pédiatrie, 1964, **19**, 807-15.
192. FONTAN (A.) et MARTIN (Cl.). — Hypoprotéinémie idiopathique de l'enfant avec hyperamino-acidurie.
Pédiatrie, 1955, **10**, 515-25.
193. FORRESTER-WOOD (W.-R.). — Giant hypertrophic gastritis: A survey of literature and the record of case treated surgically.
Brit. J. Surg., 1950, **37**, 278-82.
194. FRANKS (J.-J.), MOSSER (E.-L.) et ANSTADT (G.-L.). — The role of the gut in albumin catabolism. I - Studies in the jejunoilectomized rabbit.
J. gen. Physiol., 1963, **46**, 415-25.
195. FRANKS (J.-J.), EDWARDS (K.-W.), LACKEY (W.-W.) et FITZGERALD (J.-B.). — The role of the gut in albumin catabolism. II - Studies in enterectomized rabbits.
J. gen. Physiol., 1963, **46**, 427-34.

196. FRAZER (A.-C.). — Discussion on some problems of steatorrhoea and reduced stature.
Proc. roy. Soc. Med., 1956, **49**, 1009-13.
197. FRAZER (A.-C.). — La pathogénie du syndrome de malabsorption: base pour diagnostic et un traitement meilleur de cet état clinique.
Méd. Hyg. (Genève), 1958, **16**, 435-6.
198. FRAZER (A.-C.). — The present state of knowledge on the celiac syndrome.
J. Pediat., 1960, **57**, 262-76.
199. FRAZER (A.-C.). — Pathogenetic concepts of the malabsorption syndrome.
Gastroenterology, 1960, **38**, 389-98.
200. FREEMAN (T.) et JOEKES (A.-M.). — Differential protein pattern in serum and edema fluid in patients with various causes of edema.
Acta med. scand., 1956, **153**, 243-52.
201. FREINKEL (N.) et INGBAR (S.-H.). — Concentration gradients for inorganic I^{131} and chloride in mixed human saliva.
J. clin. Invest., 1953, **32**, 1077-84.
202. FREINKEL (N.), SCHREINER (G.-E.) et ARHENS (J.-W.). — Simultaneous distribution of T 1824 and I^{131} -labelled human serum albumin in man.
J. clin. Invest., 1953, **32**, 138-48.
203. FRENCH (J.-M.), HAWKINS (C.-F.) et COOKE (W.-T.). — Clinical experience with the gluten-free diet in idiopathic steatorrhea.
Gastroenterology, 1960, **38**, 592-5.
204. FROELICH (A.-L.) et STANDAERT (L.-O.). — Le traitement des stéatorrhées par les corticostéroïdes. (abst.).
Arch. Mal. Appar. dig., 1961, **50**, 1271.
205. FULLERTON (H.-W.). — The iron-deficiency anaemia of late infancy.
Arch. Dis. Childh., 1937, **12**, 91-110.
206. FULLERTON (P.-M.). — Pigmentation of jejunal muscle.
Brit. med. J., 1960, **1**, 249-51.
207. GABUDZA (T.-G.). — The turnover and distribution of I^{131} -labeled myeloma and macroglobulin proteins.
J. Lab. clin. Med., 1962, **59**, 65-80.
208. GAFNI (J.), MICHAELI (D.) et HELLER (H.). — Idiopathic acquired agammaglobulinemia associated with thymoma. Report of two cases and review of the literature.
New Engl. J. Med., 1960, **263**, 536-41.
209. GARROW (J.-S.) et WATERLOW (J.-C.). — Observations on Evans Blue as a tracer for human plasma albumin.
Clin. Sci., 1959, **18**, 35-43.
210. GEIGER (E.). — Experiments with delayed supplementation of incomplete amino acid mixtures.
J. Nutr., 1947, **34**, 97-111.
211. GEIGER (E.), HUMAN (L.-E.) et MIDDLETON (M.-J.). — Nitrogen content of gastrointestinal tracts of rats during absorptive periode.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1958, **97**, 232-4.
212. GERRARD (J.-W.), ROSS (C.-A.-C.) et SMELLIE (J.-M.). — Coeliac disease. Results of late treatment with gluten-free wheat diet.
Lancet, 1955, **1**, 587-9.
213. GHARIB (R.) et BURKE (E.-C.). — A commentary on transient dysproteinemia in infancy and report of an additional case.
Proc. Mayo Clin., 1960, **35**, 527-32.
214. GIBSON (Q.-H.) et WISEMAN (G.). — Selective absorption of stereoisomers of amino acids from loops of the small intestine of the rat.
Biochem. J., 1951, **48**, 426-9.

215. GIEDION (A.) et SCHEIDEGGER (J.-J.). — Kongenitale Immunparese bei Fehlen spezifischer beta-2 Globuline und quantitativ normalen gamma-Globulinen.
Helv. paediat. Acta, 1957, **12**, 241-59.
216. GILLOT (F.), MARCHIONI (J.) et RICHAUD (J.). — Hypoprotéinémie récidivante guérie par régime sans gluten.
Pédiatrie, 1961, **16**, 391-6.
217. GIMLETTE (T.). — Constrictive pericarditis.
Brit. Heart J., 1959, **21**, 9-16.
218. GITLIN (D.), LANDING (B.-H.) et WHIPPLE (A.). — The localization of homologous plasma proteins in tissues of young human beings as demonstrated with fluorescent antibodies.
J. exp. Med., 1953, **97**, 163-74.
219. GITLIN (D.). — Low resistance to infections: relationship to abnormalities in gamma globulin.
Bull. N. Y. Acad. Med., 1955, **31**, 359-65.
220. GITLIN (D.), NAKASATO (D.) et RICHARDSON (W.-R.). — Myoalbumin, plasma albumin and interstitial fluid in human and rabbit muscles. (abst.).
J. clin. Invest., 1955, **34**, 935.
221. GITLIN (D.), JANEWAY (C.-A.) et FARR (L.-E.). — Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrome. I - Albumin, gamma globulin and iron-binding-globulin.
J. clin. Invest., 1956, **35**, 44-56.
222. GITLIN (D.). — Distribution dynamics of circulating and extravascular I131 plasma proteins.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, **70**, 122-36.
223. GITLIN (D.). — Some concepts of plasma protein metabolism.
Pediatrics, 1957, **19**, 657-71.
224. GITLIN (D.) et JANEWAY (C.-A.). — Plasma protein sparing effects of fats and carbohydrates. (abst.).
Amer. J. Dis. Child., 1957, **93**, 79.
225. GITLIN (D.), CRAVIOTO (J.), FRENK (S.), MONTANO (E.-L.), GALVAN (R.-R.), GOMEZ (F.) et JANEWAY (C.-A.). — Albumin metabolism in children with protein malnutrition.
J. clin. Invest., 1958, **37**, 682-6.
226. GITLIN (D.), KLINENBERG (J.-R.) et HUGHES (W.-L.). — Site of catabolism of plasma albumin (abst.).
J. clin. Invest., 1958, **37**, 897.
227. GITLIN (D.), KLINENBERG (J.-R.) et HUGHES (W.-L.). — The site of catabolism of serum albumin.
Nature (Lond.), 1958, **181**, 1064-5.
228. GITLIN (D.), GROSS (P.-A.-M.) et JANEWAY (C.-A.). — The gamma globulins and their clinical significance. II - Hypogammaglobulinemia.
New Engl. J. Med., 1959, **260**, 72-6.
229. GITLIN (D.) et JANEWAY (C.-A.). — Some isotopic studies on the distribution and metabolism of plasma proteins.
Advanc. biol. med. Phys., 1960, **7**, 249-93.
230. GITLIN (D.). — Genetic defects in protein metabolism.
Pediat. Clin. N. Amer., 1963, **10**, 319-38.
231. GITLIN (D.) et CRAIG (J.-M.). — The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia. I - Thymic lymphoplasia and lymphocytic hypoplasia and their relation to infection.
Pediatrics, 1963, **32**, 517-30.

232. GITLIN (D.), ROSEN (F.-S.) et MICHAEL (J.-G.). — Transient 19 S gamma-1 globulin deficiency in the newborn infant, and its significance. *Pediatrics*, 1963, **31**, 197-208.
233. GITLIN (D.). — Protein metabolism, cell formation and immunity. *Pediatrics*, 1964, **34**, 198-210.
234. GITLIN (D.), KUMATE (J.), URRUSTI (J.) et MORALES (C.). — The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus. *J. clin. Invest.*, 1964, **43**, 1938-51.
235. GLANZMANN (E.) et RINIKER (P.). — Essentielle lymphocytophtisie. Ein neues Krankheitsbild an der Säuglingspathologie. *Ann. Paediat. (Basel)*, 1950, **175**, 1-32.
236. GLASS (G.), STEPHANSON (L.) et RICH (M.). — Paper-electrophoretic analysis of gastric juice in health and disease, and its physiological and clinical significance. *Gastroenterologia (Basel)*, 1956, **86**, 384-95.
237. GLASS (G.-B.-J.) et SKORYNA (S.-C.). — Paper electrophoresis analysis of the secretion from the explanted gastric mucosa in rats. *Clin. Res.*, 1958, **6**, 270.
238. GLASS (G.-B.-J.) et ISHIMORI (A.). — Paper electrophoresis detection of leakage of albumin into the gastric juice in protein-losing gastropathies and gastric cancer. *Fed. Proc.*, 1960, **19**, 191.
239. GLASS (G.-B.-J.) et ISHIMORI (A.). — Passage of serum albumin into stomach: its detection by paper electrophoresis of gastric juice in protein-losing gastropathies and gastric cancer. *Amer. J. dig. Dis.*, 1961, **6** (n. s.), 103-33.
240. GLASS (G.-B.-J.). — Paper electrophoresis of gastric juice in health and disease. *Amer. J. dig. Dis.*, 1961, **6** (n. s.), 1131-92.
241. GLENERT (J.), JARNUM (S.) et RIEMERS (S.). — Experimental plasma protein loss in the digestive tract in dogs. *Acta chir. scand.*, 1961, **121**, 242-52.
242. GODART (S.), COLLETTE (J.) et DALEM (J.). — Pathologie chirurgicale des vaisseaux lymphatiques. *Acta chir. belg.*, 1964, **63**, suppl. 1, 3-116.
243. GOLDRICK (R.-B.) et AHRENS (E.-H. jr). — Unilateral chylous lymphoedema and xanthomatosis. *Amer. J. Med.*, 1964, **37**, 610-22.
244. GOLDSMITH (R.-E.), STEVENS (C.-D.) et SCHIFF (L.). — Concentration of iodine in human stomach and other tissues as determined with radioactive iodine. *J. Lab. clin. Med.*, 1950, **35**, 497-503.
245. GOLDSWORTHY (P.-D.) et VOLWILER (W.). — Comparative metabolic fate of chemically (I^{131}) and biosynthetically (C^{14} or S^{35}) labeled proteins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **70**, 26-48.
246. GOOD (R.-A.). — Clinical investigations in patients with agammaglobulinemia. *J. Lab. clin. Med.*, 1954, **44**, 803.
247. GOOD (R.-A.). — Agammaglobulinemia: an experimental study. *Amer. J. Dis. Child.*, 1954, **88**, 625-6.
248. GORDON (A.-H.). — The use of the isolated perfused liver to detect alterations to plasma proteins. *Biochem. J.*, 1957, **66**, 255-64.

249. GORDON (A.-H.) et HUMPHREY (J.-H.). — Methods for measuring rates of synthesis of albumin by the isolated perfused rat liver.
Biochem. J., 1960, **75**, 240-7.
250. GORDON (R.-S. jr). — The preparation of radioactive polyvinylpyrrolidone for medical use.
J. Polymer. Sci., 1958, **31**, 191-2.
251. GORDON (R.-S. jr). — Exudative enteropathy : abnormal permeability of the gastro-intestinal tract demonstrable with labelled polyvinylpyrrolidone.
Lancet, 1959, **1**, 325-6.
252. GORDON (R.-S. jr), BARTTER (F.-C.) et WALDMANN (T.-A.). — Idiopathic hypoalbuminemia, clinical staff conference at the National Institute of Health.
Ann. intern. Med., 1959, **51**, 553-76.
253. GORDON (R.-S. jr). — Protein-losing enteropathy in the sprue syndrome.
Lancet, 1961, **1**, 55-6.
254. GOTTLIEB (L.-S.), ROBERTSON (R.) et ZAMCHECK (N.). — An electron microscope study of the brush border of the jejunal columnar and crypt epithelium.
Amer. J. Path., 1962, **41**, 747-56.
255. GOVAERTS (P.). — Influence de la teneur du sérum en albumines et en globulines sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des œdèmes.
Bull. Acad. roy. Méd. belg., 1927, **7** (5^e s.), 356-73.
256. GRAY (S.-J.) et STERLING (K.). — The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium.
J. clin. Invest., 1950, **29**, 1604-13.
257. GREEN (M.-N.), CLARKE (J.-T.) et SHWACHMAN (H.). — Studies in cystic fibrosis of the pancreas: Protein pattern in meconium ileus.
Pediatrics, 1958, **21**, 635-41.
258. GREEN (P.-A.) et WOLLAEGER (E.-E.). — The clinical behaviour of sprue in the United States.
Gastroenterology, 1960, **38**, 399-418.
259. GRIFFIN (J.-W.). — Congenital megacolon (Hirschsprung's disease) associated with hypoproteinemia and oedema; case report.
J. Pediat., 1961, **59**, 394-6.
260. GROSS (J.-I.) GOLDENBERG (V.-E.) et HUMPHREYS (E.-M.). — Venous remnants producing neonatal chylous ascites.
Pediatrics, 1961, **27**, 408-14.
261. GROSS (P.-A.-M.), EMBREE (L.-J.), BALLY (P.), SHIPP (J.-C.) et THORN (G.-W.). — Hypoalbuminemia (with anarsaca) due to hypercatabolism. Serum protein exsudation into the gastrointestinal tract, increased capillary permeability and hypoanabolism.
Amer. J. Med., 1960, **29**, 386-404.
262. GRUSKAY (F.-L.) et COOKE (R.-E.). — Gastrointestinal absorption of unaltered protein in normal infants and in infants recovery from diarrhea.
Pediatrics, 1955, **16**, 763-7.
263. GÜGLER (E.) et MURALT (G. von). — Über immunoelektrophoretische Untersuchungen an Frauenmilchproteinen.
Schweiz. med. Wschr., 1959, **89**, 925-9.
264. GÜGLER (E.), BEIN (M.) et MURALT (G. von). — Über immunoelektrophoretische Untersuchungen an Kuhmilchproteinen.
Schweiz. med. Wschr., 1959, **89**, 1172-6.

265. GULLBERG (R.) et OLHAGEN (B.). — Electrophoresis of human gastric juice.
Nature (Lond.), 1959, **184**, 1848-9.
266. GÜNTHER (K.-H.), MARTINI (G.-H.), DÖLLE (W.) et PETERSEN (F.). — Familiäre Hypoproteinämie mit Eiweissverlust in den Magen-Darmkanal.
Dtsch. med. Wschr., 1962, **87**, 2613-6.
267. HABIB (E.-C.). — Ascite chyleuse chez l'enfant.
In *Actualités Pédiatriques*, M. Lelong, 4^e s., Paris, G. Doin, 1962, p. 215-27.
268. HAKKILA (J.), MAKELA (T.-E.) et HALONEN (P.-I.). — Absorption of I^{131} trioleine in congestive heart failure.
Amer. J. Cardiol., 1960, **5**, 295-9.
269. HALLIDAY (R.). — Absorption of antibodies from immune sera by gut of young rat.
Proc. roy. Soc. B., 1955, **143**, 408-13.
270. HALLIDAY (R.). — Prenatal and postnatal transmission of passive immunity to young rats.
Proc. roy. Soc. B., 1956, **144**, 427-30.
271. HALPERN (B.-N.), SERINGE (Ph.), PLAINFOSSE (B.) et INIGUEZ (M.). — Etude immunologique d'un cas de maladie coeliaque.
Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue française (communication), 19^e, Paris, 1963.
272. HANNGREN (A.), HANSSON (E.), ULLBERG (S.) et ABERG (B.). — Fate of injected dextran labelled with tritium in mice.
Nature (Lond.), 1959, **184**, 373-4.
273. HANSEN (A.-E.), ADAM (D.-J.-D.), BOELSCHÉ (A.-N.), HAGGARD (M.-E.), WIESE (H.-F.), PRATT (E.-L.) et HUNTER (V.). — Manifestations of fat deficiency in infants.
Fed. Proc., 1957, **16**, 387.
274. HARD (R.-C.), MARTINEZ (C.) et GOOD (R.-A.). — Intestinal crypt lesions in neonatally thymectomized hamsters.
Nature (Lond.), 1964, **204**, 455-7.
275. HASHIM (S.-A.), ROHOLT (H.-B.), BABAYAN (V.-K.) et Van ITALLIE (T.-B.). — Treatment of chyluria and chylothorax with medium-chain triglyceride.
New Engl. J. Med., 1964, **270**, 756-61.
276. HAWKINS (C.-F.). — Jejunal stenosis following mesenteric-artery occlusion.
Lancet, 1957, **2**, 121-2.
277. HAWKLEY (J.-C.), LIGHTWOOD (R.) et BAILEY (U.-M.). — Iron-deficiency anaemia in children: its association with gastro-intestinal disease, achlorhydria and Haemorrhage.
Arch. Dis. Childh., 1934, **9**, 359-72.
278. HEINER (D.-C.) et SEARS (J.-W.). — Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk.
Amer. J. Dis. Childh., 1960, **100**, 500-2.
279. HEINER (D.-C.). — Intestinal absorption of immunologically intact food proteins.
J. Pediat., 1963, **63**, 744-7.
280. HEINER (D.-C.), WILSON (J.-F.) et LAHEY (M.-E.). — Sensitivity to cow's milk.
J. Amer. med. Ass., 1964, **189**, 563-7.
281. HEISKELL (C.-L.), WADA (T.), STEMPIEN (S.-J.), FUKADA (M.), NAKAGAWA (S.), YACHI (A.), DAGRADI (A.) et CARPENTER (C.-M.). — Normal serum proteins in gastric juice, a preliminary report.
Gastroenterology, 1961, **40**, 775-81.

282. HENDERSON (W.). — Fibrocystic disease of the pancreas with hypo-proteinemic oedema in early infancy.
Proc. roy. Soc. Med., 1955, **48**, 1107.
283. HENNING (N.), KINZLMEIER (H.) et DEMLING (L.). — Über die elektro-phoretisch darstellbaren Proteine normaler und pathologischer Magen-säfte.
Münch. med. Wschr., 1953, **15**, 423-6.
284. HEREMANS (J.-F.). — Les globulines du système gamma du plasma hu-main.
Bull. suisse. Akad. med. Wiss., 1961, **17**, 119-38.
285. HERRMANN (G.-R.). — Blood plasma proteins in patients with heart failure.
Ann. intern. Med., 1946, **24**, 893-9.
286. HERTZOG (F.-V) et FAUST (O.-A.). — Edema associated with temporary idiopathic hypoproteinemia.
J. Pediat., 1950, **36**, 641-5.
287. HEYMANN (W.). — Pathogenesis of the nephrotic syndrome: Considera-tions based on clinical and experimental studies.
J. Pediat., 1961, **58**, 609-19.
288. HIRSCH-MARIE (H.) et BURTIN (P.). — Etude électrophorétique et immunochimique des protéines du liquide gastrique normal.
Rev. franç. Etud. clin. biol., 1964, **8**, 145-55.
289. HITZELBERGER (A.-L.) et GLASS (G.-B.-J.). — Effect of corticosteroids on non-dialysable substances of the gastric juice.
Fed. Proc., 1960, **19**, 190.
290. HITZIG (W.-H.). — Das Bluteiweissbild beim gesunden Säugling. Spezi-fische Proteinbestimmungen mit besonderer Berücksichtigung immuno-chemischer Methoden.
Helv. paediat. Acta, 1961, **16**, 46-81.
291. HIVET (M.) et BOGNIEL (J.-C.). — Cinq observations d'insuffisance artérielle mésentérique.
Arch. Mal. Appar. dig., 1964, **53**, 1105-10.
292. HOAG (M.-S.), WALLERSTEIN (R.-O.) et POLLYCOVE (M.). — Occult blood loss in iron-deficiency anemia of infancy.
Pediatrics, 1961, **27**, 199-203.
293. HOEDT (K.), PETERSEN (V.-P.) et SCHWARTZ (M.). — Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart failure.
Lancet, 1961, **1**, 1110-1.
294. HOLLANDER (W.), REILLY (P.) et BURROWS (B.-A.). — Lymphatic flow in human subjects as indicated by the disappearance of I131 labelled albumin from the subcutaneous tissues.
J. clin. Invest., 1956, **35**, 713.
295. HOLLANDER (F.) et HOROWITZ (M.-I.). — Serum proteins in gastric mucus and other secretions. Implications in relation to the protein-losing enteropathies.
Gastroenterology, 1962, **43**, 75-83.
296. HOLMAN (H.), NICKEL (W.-F. jr) et SLEISINGER (M.-H.). — Hypo-proteinemia antedating intestinal lesions and possibly due to excessive serum protein loss into the intestine.
Amer. J. Med., 1959, **27**, 963-75.
297. HOLT (P.-R.). — Dietary treatment of protein loss in intestinal lymphan-giectasia. The effect of eliminating dietary long chain triglycerides on albumin metabolism in this condition.
Pediatrics, 1964, **34**, 629-35.

298. HOMANS (J.-C.-K.), DRINKER (C.-K.) et FIELD (M.). — Elephantiasis and the clinical implications of its experimental reproduction in animals.
Ann. Surg., 1934, **100**, 812-32.
299. HOMBURGER (F.) et PETERMANN (M.-L.). — Studies on hypoproteinemia. II - Familial idiopathic dysproteinemia.
Blood, 1949, **4**, 1085-108.
300. HUBBLE (D.) et LITTLEJOHN (S.). — The D-xylose excretion test in coeliac disease in childhood.
Arch. Dis. Childh., 1963, **38**, 476-80.
301. HUDACK (S.) et Mc MASTER (P.-D.). — Lymphatic participation in human cutaneous phenomena; a study of minute lymphatics of the living skin.
J. exp. Med., 1933, **57**, 751-74.
302. HUIZENGA (K.-A.), WOLLAEGER (E.-E.), GREEN (P.-A.) et Mc KENZIE (B.-F.). — Serum globulin deficiencies in non-tropical sprue, with report of two cases of acquired agammaglobulinemia.
Amer. J. Med., 1961, **31**, 572-80.
303. HUMPHREY (H.). — Some observations on gastric diseases in pediatric roentgenology.
Amer. J. Roentgenol., 1960, **84**, 518-31.
304. HUNTINGTON (G.-S.). — The anatomy and development of the systemic lymphatic vessels in the domestic cat.
Philadelphie, Wistar Inst. Anat. and Biol., memoirs, n° 1, 1911, 138 p.
305. HURST (A.), WRIGHT (G.-P.) et RYLE (J.-A.). — Sprue syndrome from obstruction of the lacteals by chronic tuberculosis of the mesenteric lymph nodes.
Guy's Hosp. Rep., 1942, **91**, 25-34.
306. HYDE (J.-S.), SWARTS (C.-L.), NICHOLAS (E.-E.), SNEAD (C.-R.) et STRASSER (N.-F.). — Superior mesenteric artery syndrome.
Amer. J. Dis. Child., 1964, **106**, 25-34.
307. ILLINGWORTH (R.-S.) et FINCH (E.). — Chronic generalized oedema and hypoproteinemia of obscure origin.
Arch. Dis. Childh., 1954, **29**, 507-12.
308. ILLINGWORTH (R.-S.) et FINCH (E.). — Temporary generalized oedema of obscure origin.
Arch. Dis. Childh., 1954, **29**, 513-5.
309. IVERSEN (Th.-O.). — A case of idiopathic hypoproteinaemia.
Acta paediat. (Uppsala), 1960, **49**, 82-9.
310. JANEWAY (C.-A.) et GITLIN (D.). — The gamma globulins.
Advanc. Pediat., 1957, **9**, 65-136.
311. JARNUM (S.) et SCHWARTZ (M.). — Hypoalbuminemia in gastric carcinoma.
Gastroenterology, 1960, **38**, 769-76.
312. JARNUM (S.). — Plasma protein exudation in the peritoneal cavity during laparotomy. A comparative study in partial gastrectomy and protein-losing enteropathy.
Gastroenterology, 1961, **41**, 107-18.
313. JARNUM (S.). — Fecal I¹³¹-output after intravenous injection of labelled human serum albumin in normo and hypoproteinemic subjects.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 1961, **13**, 462-75.
314. JARNUM (S.). — The ¹³¹I-polyvinylpyrrolidone (¹³¹I-P. V. P.) test in gastrointestinal protein loss.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 1961, **13**, 447-61.
315. JARNUM (S.) et PETERSEN (V.-P.). — Protein-losing enteropathy.
Lancet, 1961, **1**, 417-21.

316. JARNUM (S.). — Metabolism of infused albumin in protein-losing gastroenteropathy.
Acta med. scand., 1962, **171**, 613-9.
317. JARNUM (S.). — Protein-losing gastroenteropathy.
Oxford, Blackwell Scientific publ., 1963, 232 p.
318. JEEJEEBHOY (K.-N.) et COGHILL (N.-F.). — The measurement of gastrointestinal protein loss by a new method.
Gut, 1961, **2**, 123-31.
319. JEEJEEBHOY (K.-N.). — Cause of hypoalbuminaemia in patients with gastrointestinal and cardiac disease.
Lancet, 1962, **1**, 343-8.
320. JEFFAY (H.) et WINZLER (R.-J.). — The metabolism of serum proteins. I - The turnover rates of rat serum proteins. II - The effect of dietary protein on the turnover of rat serum proteins.
J. biol. Chem., 1958, **231**, 101-10 et 111-6.
321. JEFFRIES (G.-H.), CHAPMAN (A.) et SLEISENGER (M.-H.). — Low-fat diet in intestinal lymphangiectasia. Its effect on albumin metabolism.
New Engl. J. Med., 1964, **270**, 761-6.
322. JEFFRIES (G.-H.) et SLEISENGER (M.-H.). — Gluten and the pathogenesis of celiac disease.
Ann. intern. Med., 1964, **60**, 705-8.
323. JEFFRIES (G.-H.), WESER (E.) et SLEISENGER (M.-H.). — Malabsorption.
Gastroenterology, 1964, **46**, 434-66.
324. JENCKS (W.-P.), SMITH (E.-R.-B.) et DURRUM (E.-L.). — The clinical significance of the analysis of serum protein distribution by filter paper electrophoresis.
Amer. J. Med., 1956, **21**, 387-405.
325. JEPSON (R.-P.), SIMEONE (F.-A.) et DOBYNS (B.-M.). — Removal from skin of plasma protein labeled with radioactive iodine.
Amer. J. Physiol., 1953, **175**, 443-8.
326. JEUNE (M.), CARRON (R.) et CARRIER (R.). — La dystrophie nutritionnelle oedémateuse du nourrisson par erreur diététique.
J. Méd. Lyon, 1959, **40**, 107-19.
327. JIMENEZ-DIAZ (C.). — Klinische und pathogenetische Aspekte der primären Steatorrhöen.
Schweiz. med. Wschr., 1959, **89**, 447-52.
328. JIMENEZ-DIAZ (C.), LINAZASORO (J.-M.), LOPEZ-GARCIA (E.) et GUEDES (J.-R.). — Sobre la hipoalbuminemia en las pericarditis.
Rev. clin. esp., 1960, **77**, 252-6.
329. JIMENEZ-DIAZ (C.), LINAZASORO (J.-M.) et SERRANO-RIOS (M.). — Eliminacion de seroalbumina por las heces en la nefrosi.
Rev. clin. esp., 1963, **88**, 392-4.
330. JONES (C.-G.). — Fibrocystic disease of the pancreas in an infant.
Lancet, 1949, **1**, 651-2.
331. JONES (J.-H.). — Protein-losing enteropathy. The value of urinary nitrogen estimations in diagnosis.
Lancet, 1962, **1**, 892-3.
332. JONES (J.-H.) et MORGAN (D.-B.). — Measurement of plasma-protein loss into gastrointestinal tract using ¹³¹I labelled proteins and oral amberlite resin.
Lancet, 1963, **1**, 626-9.
333. JONES (R.-V.). — Fat-malabsorption in congestive cardiac failure.
Brit. med. J., 1961, **1**, 1276-8.
334. JONSSON (B.-J.) et LAGERCRANTZ (V.). — Severe hypoproteinemia probably caused by hepatic damage.
Acta paediat. (Uppsala), 1950, **39**, 165-70.

335. JOSKE (R.-A.), SHAMMA'A (M.-H.) et DRUMMEY (G.-D.). — Intestinal malabsorption following temporary occlusion of superior mesenteric artery.
Amer. J. Med., 1958, **25**, 449-55.
336. JUNGMAHN (P.). — Ueber eine isolierte Störung des Salzstoffwechsels. Ein klinischer Beitrag zur Frage der Abhängigkeit der Salzausscheidung vom Nervensystem.
Klin. Wschr., 1922, **1**, 1546-8.
337. KABLER (J.-D.). — Rare malabsorption syndromes.
Ann. intern. Med., 1960, **52**, 1221-35.
338. KAITZ (A.-L.). — Albumin metabolism in nephrotic adults.
J. Lab. clin. Med., 1959, **53**, 186-94.
339. KAMINSKI (M.) et TANNER (C.-E.). — Etude comparative par électrophorèse en gélose et immunoélectrophorèse de la dégradation de la sérumalbumine par la pepsine, la trypsine et la chymotrypsine.
Biochim. biophys. Acta (Amst.), 1959, **33**, 10-21.
340. KAMPMEIER (O.-F.). — Ursprung und Entwicklungs-geschichte des Ductus thoracicus nebst saccus lymphaticus jugularis und Cisterna chyli beim Menschen.
Morph. Jb., 1931, **67**, 157-234.
341. KAPLAN (M.-H.), COONS (A.-H.) et DEANE (H.-W.). — Localization of antigen in tissue cells. III - Cellular distribution of pneumococcal polysaccharides types II and III in the mouse.
J. exp. Med., 1950, **91**, 15-29.
342. KATSUKI (T.), SHIMURA (H.), JOHNSTON (C.-G.) et MIKAYE (H.). — Constitution of bile proteins.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1960, **103**, 272-4.
343. KATZ (J.), ROSENFELD (S.) et SELLERS (A.). — Role of the kidney in plasma albumin catabolism.
Amer. J. Physiol., 1960, **198**, 814-8.
344. KATZ (J.), SELLERS (A.) et GOLDEN (S.). — Plasma albumin catabolism in tissue slices.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1960, **103**, 807-11.
345. KATZ (J.), ROSENFELD (S.) et SELLERS (A.). — Sites of plasma albumin catabolism in the rat.
Amer. J. Physiol., 1961, **200**, 1301-6.
346. KATZKA (I.). — The protein distribution of gastric juice after electrophoresis: a distinctive pattern in pernicious anemia and achlorhydria.
Clin. Res., 1958, **6**, 270-1.
347. KELLER (H.-M.) et BARANDUN (S.). — Die hämatologischen Befunde beim Antikörpermangelsyndrom.
Helv. med. Acta, 1959, **26**, 368-91.
348. KELLEY (M.-L. jr) et BUTT (H.-R.). — Chylous ascites. An analysis of its etiology.
Gastroenterology, 1960, **39**, 161-70.
349. KELLEY (V.-C.), ZIEGLER (M.-M.), DOEDEN (D.) et Mc QUARRIE (I.). — Labeled methionine as an indicator of protein formation in children with lipid nephrosis.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1950, **75**, 153-5.
350. KIEKENS (R.). — Digestion et absorption après gastrectomie.
Acta gastro-ent. belg., 1963, **26**, 718-806.
351. KING (M.-J.) et JOSKE (R.-A.). — Acute enteritis with temporary intestinal malabsorption.
Brit. med. J., 1960, **1**, 1324-7.
352. KINMONTH (J.-B.) et TAYLOR (G.). — The lymphatic circulation in lymphoedema.
Ann. Surg., 1954, **139**, 129-36.

353. KINMONTH (J.-B.) et TAYLOR (G.-W.). — Chylous reflux.
Brit. med. J., 1964, **1**, 529-32.
354. KINSELL (L.-W.), MARGEN (S.), TARVER (H.), FRANTZ (J. Mc B.), FLANNAGAN (E.-K.), HUTCHIN (M.-E.), MICHAELS (G.-D.) et Mc CALLIE (D.-P.). — Studies in methionine metabolism. III - The fate of intravenously administered S^{35} -labeled-methionine in normal adult males, in patients with chronic hepatic disease, « idiopathic » hypoproteinaemia and Cushing's syndrome.
J. clin. Invest., 1950, **29**, 238-50.
355. KIPPEN (D.-L.), PALMER (W.-L.) et KIRSNER (J.-B.). — Lymphoblastoma of the small intestine.
Gastroenterology, 1949, **12**, 302-8.
356. KIVEL (R.-M.), KEARNS (D.-H.) et LIEBOWITZ (D.). — Significance of antibodies to dietary proteins in the serums of patients with nontropical sprue.
New Engl. J. Med., 1964, **271**, 769-77.
357. KLUTHE (R.). — Untersuchungen zur Pathogenese der nephrotischen Hypoproteinämie.
Klin. Wschr., 1961, **39**, 554.
358. KLUTHE (R.), BARANDUN (S.) et NUSSLE (D.). — Der Eiweissstoffwechsel beim « nephrotischen Syndrom ».
In Das nephrotische Syndrom. Aktuelle Probleme der Nephrologie. Publ. s. I. direct. F. Reubi et H.G. Pauli, Stuttgart, Georg Thieme verlag, 1963, p. 92-98.
359. KLUTHE (R.), LIEM (H.-H.), NUSSLE (D.) et BARANDUN (S.). — Enteraler Plasmaeiweissverlust (Proteindiarrhoe) beim nephrotischen Syndrom.
Klin. Wschr., 1963, **41**, 15-8.
360. KLUTHE (R.), LIEM (H.-H.), NUSSLE (D.) et BARANDUN (S.). — Enteraler Plasmaeiweissverlust (« Proteindiarrhoe ») beim nephrotischen Syndrom.
Klin. Wschr., 1963, **41**, 15-8.
361. KLUTHE (R.) et RIEBOW (B.). — « Proteindiarrhoe » bei experimenteller Nephritis-Nephrose.
Klin. Wschr., 1962, **40**, 801.
362. KNEDEL (M.). — Die Doppel-Albuminämie, eine neue erbliche Proteinanomalie.
Blut, 1957, **3**, 129-34.
363. KOBLET (H.) et JEUNET (F.). — Bestimmung des Umsatzes von Plasmaalbumin beim Menschen mit einem schweizerischen Präparat von humanen Albumin- I^{131} und Versuch einer Berechnung des intestinalen Anteils am Gesamtumsatz von Albumin.
Schweiz. med. Wschr., 1962, **92**, 1391-5.
364. KOWLESSAR (O.-D.) et SLEISINGER (M.-H.). — The role of gliadin in the pathogenesis of adult celiac disease.
Gastroenterology, 1963, **44**, 357-62.
365. KUIPERS (F.). — Chronic constrictive pericarditis combined with hypoproteinaemia.
Arch. Dis. Childh., 1955, **30**, 285-90.
366. LACHAPELE (A.-P.) et LACOSTE (G.). — Premiers résultats de l'étude de la cinétique de la partie distale du canal thoracique chez l'être humain vivant. Action favorisant de la morphine.
Presse méd., 1964, **72**, 2133-4.
367. LAHEY (M.-E.). — Iron and copper in infant nutrition.
Amer. J. clin. Nutr., 1957, **5**, 516-26.

368. LAHEY (M.-E.), BEHAR (M.), VITERI (F.) et SCRIMSHAW (N.-S.). — Values for copper, iron and iron-binding capacity in the serum in Kwashiorkor.
Pediatrics, 1958, **22**, 72-9.
369. LAHEY (M.-E.). — Protein-losing enteropathy.
Pediat. Clin. N. Amer., 1962, **9**, 689-702.
370. LAMBLING (A.) et BADER (J.-P.). — Etude biologique des gastrites hypertrophiques géantes.
Acta gastro-ent. belg., 1962, **25**, 552-68.
371. LAMOTTE (M.) et PAOLAGGI (J.). — Les hypoprotéinémies idiopathiques.
Path. Biol., 1960, **3**, 1683-6.
372. LANGGARD (H.). — The subcutaneous absorption of albumin in edematous states.
Acta med. scand., 1963, **174**, 645-50.
373. LAPLANE (R.), BURTIN (P.), CURIONI (S.), HOUET (Cl.), GRAVELEAU (D.) et Le BALLE (J.-C.). —
Ann. Pédiat., 1962, **38**, 281-90.
374. LAPLANE (R.), LASFARGUES (G.), BAHEUX (G.) et LAFaix (C.). — L'hypoprotéinémie de l'intolérance au gluten (à propos d'une observation).
Arch. franç. Pédiat., 1964, **21**, 1115-20.
375. LAPRESLE (C.), KAMINSKI (M.) et TANNER (C.-E.). — Immunochemical study of the enzymatic degradation of human serum albumin: an analysis of the antigenic structure of a protein molecule.
J. Immunol., 1959, **82**, 94-102.
376. LASTER (L.), WALDMANN (T.-A.), FENSTER (L.-T.) et SINGLETON (J.-W.). — Reversible enteric protein loss in Wipple's disease.
Gastroenterology, 1962, **42**, 762.
377. LAVIK (P.-S.), MATTHEWS (L.-W.), BUCKALOO (G.-W.), LEMM (F.-J.), SPECTOR (S.) et FRIEDEL (H.-L.). — Use of I¹³¹-labeled protein in the study of protein digestion and absorption in children with and without cystic fibrosis of the pancreas.
Pediatrics, 1952, **10**, 667-76.
378. LEBLOND (C.-P.) et STEVENS (C.-E.). — The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat.
Anat. Rec., 1948, **100**, 357-71.
379. LEBLOND (C.-P.) et WALKER (B.-E.). — Renewal of cell populations.
Physiol. Rev., 1956, **36**, 255-76.
380. LECCE (J.-G.) et MORGAN (D.-O.). — Effect of dietary regimen on cessation of intestinal absorption of large molecules (closure) in the neonatal pig and lamb.
J. Nutr., 1962, **78**, 263-8.
381. LECCE (J.-G.), MORGAN (D.-O.) et MATRONE (G.). — Effect of feeding colostral and milk components on the cessation of intestinal absorption of large molecules (closure) in neonatal pigs.
J. Nutr., 1964, **84**, 43-8.
382. LEDUC (E.-H.), COONS (A.-H.) et CONNOLLY (J.-M.). — Studies on antibody production. II - The primary and secondary responses in the popliteal lymph node of the rabbit.
J. exp. Med., 1955, **102**, 61-71.
383. LEE (C.-H.) et YOUNG (J.-R.). — Chylous ascites in siblings.
J. Pediat., 1953, **42**, 83-6.
384. LEE (J.-S.). — Role of mesenteric lymphatic system in water absorption from rat intestine in vitro.
Amer. J. Physiol., 1963, **204**, 92-6.
385. LESHER (S.), FRY (R.-J.-M.) et KOHN (H.-I.). — Influence of age on transit time of cells of mouse intestinal epithelium. I - Duodenum.
Lab. Invest., 1961, **10**, 291-300.

386. LEVESQUE (J.), COFFIN (R.), DUPLAY, DEHELLY, BRIZARD, SEBOUCQ et Mlle RENAUT. — Hypoprotéinémie essentielle avec agammaglobulinémie chez un enfant à la naissance.
Arch. franç. Pédiat., 1953, **10**, 879-82.
387. LEWALLEN (C.-G.), BERMAN (M.) et RALL (J.-E.). — Studies of iodoalbumin metabolism. I - A mathematical approach to the kinetics.
J. clin. Invest., 1959, **38**, 66-87.
388. LEWIS (G.-T.) et PARTIN (H.-C.). — Fecal fat on an essentially fat-free diet.
J. Lab. clin. Med., 1954, **44**, 91-3.
389. LINAZASORO (J.-M.). — L'hypoalbuminémie des gastroentéropathies avec pertes de protéines.
Europa Med., 1964, **3**, 151-60.
390. LIPPARD (V.-W.). — Immunologic response to ingestion of foods by normal and eczematous infants.
Amer. J. Dis. Child., 1939, **57**, 524-40.
391. LONDON (D.-R.), BAMFORTH (J.) et CREAMER (B.). — Steatorrhea presenting with gastro-intestinal protein loss.
Lancet, 1961, **2**, 18-9.
392. LUCK (J.-M.). — On the « turnover » of plasma proteins.
Amer. J. Med., 1956, **20**, 317-21.
393. Mc CRAE (W.-M.). — The D-xylose absorption test in infancy.
Arch. Dis. Childh., 1963, **38**, 571-3.
394. Mc DONALD (W.-C.), TRIER (J.-S.) et EVERETT (N.-B.). — Cell proliferation and migration in the stomach, duodenum, and rectum of man: radioautographic studies.
Gastroenterology, 1964, **46**, 405-17.
395. Mc FARLANE (A.-S.). — Labelling of plasmaproteins with radioactive iodine.
Biochem. J., 1956, **62**, 135-43.
396. Mc FARLANE (A.-S.). — The behavior of I¹³¹-labeled plasma proteins in vivo.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, **70**, 19-25.
397. Mc FARLANE (A.-S.). — Efficient trace-labelling of proteins with iodine.
Nature (Lond.), 1958, **182**, 53.
398. Mc FARLANE (A.-S.). — Catabolism of plasma-proteins.
Lancet, 1963, **1**, 131-2.
399. MACK (M.), WOLF (S.) et STERN (K.). — Preliminary electrophoretic analysis of human gastric juice.
J. clin. Invest., 1953, **32**, 862-7.
400. Mc KEE (F.-W.), YUILE (C.-L.), LAMSON (B.-G.) et WHIPPLE (G.-H.). — Albumin and globulin circulation in experimental ascites. Relative rates of interchange between plasma and ascitic fluid studied with C¹⁴-labeled proteins.
J. exp. Med., 1952, **95**, 161-72.
401. Mc KUSICK (V.-A.). — Chronic constrictive pericarditis.
Bull. Johns Hopk. Hosp., 1952, **90**, 3-26.
402. Mc QUARRIE (I.). — Impaired ability to fabricate serum proteins, the chief cause of edema in chronic constrictive pericarditis.
J. Lancet, 1942, **62**, 199-202.
403. MADDEN (S.-C.) et WHIPPLE (G.-H.). — Plasma proteins: their source, production and utilization.
Physiol. Rev., 1940, **20**, 194-217.
404. MAIMON (S.-N.), BARTLETT (J.-P.), HUMPHREYS (E.-M.) et PALMER (W.-L.). — Giant hypertrophic gastritis.
Gastroenterology, 1947, **8**, 397-428.

405. MARGEN (S.) et TARVER (H.). — Comparative studies in the turnover of serum albumin in normal human subjects.
J. clin. Invest., 1956, **35**, 1161-72.
406. MARIE (J.), SALET (J.), DEBRIS (P.), HEFERT (S.), CORBIN (J.-L.) et BEZRI (A.). — Les formes œdémateuses avec hypoprotéinémie et anémie de la fibrose kystique du pancréas.
Ann. Pédiat., 1959, **35**, 2140-6.
407. MARKI (H.-H.) et WUHRMANN (F.). — Proteinverlustsyndrom. Zur Pathogenese der Hypoproteinämie beim nephrotischen Syndrom und beim enteralen Proteinverlust.
Schweiz. med. Wschr., 1961, **91**, 1521-9.
408. MARKOWITZ (H.), GUBLER (C.-J.), MAHONEY (J.-P.), CARTWRIGHT (G.-E.) et WINTROBE (M.-M.). — Studies on copper metabolism: XIV - Copper ceruloplasmin and oxidase activity in sera of normal human subjects, pregnant women, and patients with infection, hepatolenticular degeneration, and the nephrotic syndrome.
J. clin. Invest., 1955, **34**, 1498-1508.
409. MARSH (J.-B.) et DRABKIN (D.-L.). — Metabolic channeling in experimental nephrosis. IV - Net synthesis of plasma albumin by liver slices from normal and nephrotic rats.
J. biol. Chem., 1958, **230**, 1073-81.
410. MARTIN (N.-H.). — Some morphological considerations in Hypogammaglobulinaemia.
Proc. roy. Soc. Med., 1962, **55**, 398-9.
411. MARTINI (G.-A.) et DÖLLE (W.). — Ménétrier-Syndrom. Polyadenomatosis des Magens mit Eiweißverlust in den Magen-Darm-Kanal.
Dtsch. med. Wschr., 1961, **86**, 2524-30.
412. MARTINI (G.-A.), DÖLLE (W.), PETERSEN (F.), TRESKE (U.) et STROHMAYER (G.). — Die exsudative Gastroenteropathie, ein polyätiologisches Syndrom.
Internist (Berl.), 1963, **4**, 197-208.
413. MARTONI (L.) et SANTOPADRE (I.). — Contributo alla conoscenza della patogenesi della ipoproteidemia idiopatica.
Minerva med., 1955, **46**, 1429-35.
414. MENDES-FERREIRA (A.-E.) et BARGEN (J.-A.). — So-called non tropical sprue associated with tuberculosis of the lymph nodes.
Proc. Mayo Clin., 1937, **12**, 289-94.
415. MERCHANT (W.-R.), MASOUREDIS (S.-P.) et ELLENBOGEN (E.). — The effect of heat and pasteurization on albumin preparations in particular reference to radioisotope labeled materials.
J. clin. Invest., 1957, **36**, 914.
416. MERTZ (D.-P.), KLUTHE (R.) et SARRE (H.). — Schwere Erwachsenenmukoviszidosis mit Proteindiarrhoe.
Med. Klin., 1962, **57**, 1859-65.
- 416 bis. MESSINGER (M.-J.). — Generalized oedema associated with hypoproteinemia.
Canad. med. Ass. J., 1946, **55**, 381-3.
417. MEYER-BISCH (R.). — Ueber isolierte Störungen des intermediären Salzstoffwechsels und ihre klinische Bedeutung.
Klin. Wschr., 1925, **4**, 588.
418. MIESCHER (F.). — Neues Vorkommen der vererbaren Doppelalbuminämie.
Schweiz. med. Wschr., 1960, **90**, 1273-4.
419. MILHAUD (G.) et VESIN (P.). — Studies of calcium metabolism in man with Ca⁴⁵. The malabsorption syndrome and exsudative enteropathy.
Nature (Lond.), 1961, **191**, 872-4.

420. MILHAUD (G.) et VESIN (P.). — Hypocalciuria and calcium absorption.
Lancet, 1963, **2**, 40.
421. MILLER (L.-L.), BLY (C.-G.), WATSON (M.-L.) et BALE (W.-F.). — The dominant role of the liver in plasma protein synthesis. A direct study of the isolated perfused rat liver with aid of lysine-C¹⁴.
J. exp. Med., 1951, **94**, 431-53.
422. MILLER (L.-L.) et BALE (W.-F.). — Synthesis of all plasma protein fractions except gamma globulin by liver: use of zone electrophoresis and lysine-C¹⁴ to define plasma proteins synthesized by isolated perfused liver.
J. exp. Med., 1954, **99**, 125-132.
423. MILLER (L.-L.), BLY (C.-G.), et BALE (W.-F.). — Plasma and tissue-proteins produced by non-hepatic rat organs as studied with lysine-C¹⁴: gamma globulins, the chief plasma protein fraction produced by non-hepatic tissues.
J. exp. Med., 1954, **99**, 133-53.
424. MILLS (J.-A.), CALKINS (E.) et COHEN (A.-S.). — The plasma disappearance time and catabolic half-life of I¹³¹-labeled normal human gamma-globulin in amyloidosis and in rheumatoid arthritis.
J. clin. Invest., 1961, **40**, 1926-34.
425. MILROY (W.-F.). — An undescribed variety of hereditary edema.
N. Y. med. J., 1892, **56**, 505-8.
426. MOLLISON (A.-W.) et RENNIE (J.-B.). — Treatment of renal oedema with dextran.
Brit. med. J., 1954, **1**, 893-9.
427. MONTGOMERY (D.-A.-D.), NEILL (D.-W.) et DOWDLE (E.-B.-D.). — Idiopathic hypoalbuminaemia.
Clin. Sci., 1962, **22**, 141-54.
428. MOSCHCOWITZ (E.). — Hypoproteinemia.
J. Amer. med. Ass., 1933, **100**, 1086-92.
429. MOULINIER (J.). — L'allaitement maternel des enfants atteints de maladie hémolytique.
Sem. Hôp. Paris, 1953, **29**, 448-53.
430. MOULONGUET-DOLERIS (P.), ARVAY (N.), PICARD (J.-D.) et MANLOT (G.). — La lymphographie: technique, indications et résultats. (Conclusions portant sur 230 explorations).
J. Radiol. Electrol., 1961, **42**, 281-96.
431. MURALT (G. von) et ROULET (D.-L.-A.). — Antigenanalytische Untersuchungen an Fruchtwasser- und Mekoniumproteinen.
Ann. Paediat. (Basel), 1961, **196**, 245-9.
432. MURALT (G. von) et GUGLER (E.). — Etude immunologique comparative des protéides du lait maternel et du lait de vache et de leur résorption par le nouveau-né.
Ann. Paediat. (Basel), 1961, **196**, 296.
433. MURALT (G. von) et GUGLER (E.). — Die Reifung der Immunglobuline.
Helv. med. Acta, 1959, **26**, 410-23.
434. MURLIN (J.-R.), TOMBOULIAN (R.-L.) et PIERCE (H.-B.). — Absorption of insulin from Thiry-Vella loops of the intestine in normal and depancreatized dogs.
Amer. J. Physiol., 1937, **120**, 733-43.
435. MUSSIO-FOURNIER (J.-C.), CASTIGLIONI (C.-A.) et ANIDO (J.-B.). — Œdèmes mous, hypoprotéinémie et anachlorhydrie chez une malade atteinte de goitre exophtalmique.
Rev. neurol., 1934, **41**, 756-60.

436. MYERS (W.-K.) et TAYLOR (F.-H.-L.). — Hypoproteinaemia probably due to deficient formation of plasmaprotein: a study of one case.
J. Amer. med. Ass., 1933, **101**, 198-200.
437. NAIMAN (J.-L.), OSKI (F.-A.), DIAMOND (L.-K.), VAWTER (G.-F.) et SCHWACHMAN (H.). — The gastrointestinal effects of iron-deficiency anemia.
Pediatrics, 1964, **33**, 83-99.
438. NASSET (E.-S.) SCHWARTZ (P.) et WEISS (H.-V.). — Digestion of proteins in vivo.
J. Nutr., 1955, **56**, 83-94.
439. NASSET (E.-S.). — Role of digestive tract in utilization of protein and amino-acids.
J. Amer. med. Ass., 1957, **164**, 172-7.
440. NASSET (E.-S.). — Comparison of amino acid mixtures and egg protein as sources of dietary nitrogen.
J. Nutr., 1957, **61**, 555-69.
441. NEIMANN (N.), BEAU (A.), LESURE (J.) et LASCOMBES (G.). — Les sténoses duodénales.
Ann. Pédiat., 1960, **7**, 387-94.
442. NEWBY (H.) et SMYTH (D.-H.). — Intracellular hydrolysis of dipeptides during intestinal absorption.
J. Physiol. (Lond.), 1960, **152**, 367-80.
443. NIKLAS (A.), QUINCKE (E.), MAURER (W.) et NEYEN (H.). — Messung der Neubildungsraten und biologischen Halbwertszeiten des Eiweisses einzelner Organe und Zellgruppen bei der Ratte.
Biochem. Z., 1958, **330**, 1-20.
444. NONNENBRUCH (W.) et KUDLICH (H.). — Chronischer Odemzustand von nephrotischen Typus mit Akropathie bei chronischer Gastroenteritis.
Med. Klin., 1931, **27**, 541-5.
445. NUGENT (F.-W.), ROSS (J.-R.) et HURXTHAL (L.-M.). — Intestinal lymphangiectasia.
Gastroenterology, 1964, **47**, 536-9.
446. NUSSLE (D.), BARANDUN (S.), WITSCHI (H.-P.), KASER (H.), BETTEX (M.) et GIRARDET (P.). — Déperdition intestinale de protéines plasmatiques chez l'enfant. Aspects étiologiques et pathogéniques.
Helv. paediat. Acta, 1961, **16**, suppl. 10.
447. NUSSLE (D.), KASER (H.) et BARANDUN (S.). — Aminoacidémie et aminoacidurie dans le syndrome de pertes digestives de protéines plasmatiques.
In 474.
448. NUSSLE (D.) et ROYER (P.). — Le rôle du tube digestif dans l'hypoprotéinémie des syndromes néphrotiques. Etude avec l'albumine-¹³¹I et la gammaglobuline ¹²⁵I. Comparaison avec deux cas d'hypoprotéinémie dite idiopathique.
Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française (communication) 19^e, Paris, 1963.
449. O'DONOVAN (D.-K.), Mc GRATH (J.) et GALVIN (C.). — Hepatic disease with chronic oedema as sole clinical feature.
Irish J. med. Sci., 1950, **6**, 517-23.
450. OEFF (K.) et LERCHE (D.). — Hyperkatabolische Hypoproteinämie bei Panzerherz und ihre Ausheilung nach Operation.
Klin. Wschr., 1961, **39**, 100-1.
451. OLARTE (J.-A.), SACHETTO (J.-R.), VILARINO (J.), RUBIO (H.-H. jr) et FERNANDEZ (F.-J.). — Fecal excretion of P. V. P.-I¹³¹ in liver cirrhosis.
Gastroenterologia (Basel), 1964, **101**, 137-44.

452. ORLANDINI (O.-T.), SASS-KORTSAK (A.) et EBBS (J.-H.). — Serum gamma globulin levels in infancy. (abst.).
Amer. J. Dis. Child., 1952, **84**, 632.
453. ORLANDINI (O.-T.), SASS-KORTSAK (A.) et EBBS (J.-H.). — Serum gamma globulin levels in normal infants.
Pediatrics, 1955, **16**, 575-84.
454. OUTCHERLONY (O.). — Diffusion-in-gel methods for immunological analysis.
Progr. Allergy, 1958, **5**, 1-78.
455. PADYKULA (H.-A.), STRAUSS (E.-W.), LADMAN (A.-J.) et GARDNER (F.-H.). — A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in nontropical sprue.
Gastroenterology, 1961, **40**, 735-65.
456. PAGE (A.-R.), HANSEN (A.-E.) et GOOD (R.-A.). — Occurrence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia.
Blood, 1963, **21**, 197-206.
457. PALAY (S.-L.) et KARLIN (L.-J.). — An electron microscopy study of the intestinal villus. I - The fasting animal.
J. Biophys. Biochem. Cytol., 1959, **5**, 363-72.
458. PAPAGEORGIOU (A.), SCHWARTZKOPFF (W.) et OEFF (K.). — Untersuchungen zur Pathogenese der Hypoproteinämie bei der exsudativen Enteropathie.
Klin. Wschr., 1961, **39**, 181-4.
459. PAPPENHEIMER (A.-M.) et VICTOR (J.). — Ceroid pigment in human tissues.
Amer. J. Path., 1946, **22**, 395-412.
460. PAPPENHEIMER (J.-R.), RENKIN (E.-M.) et BORRERO (L.-M.). — Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability.
Amer. J. Physiol., 1951, **167**, 13-46.
461. PARKINS (R.-A.) et LONG (M.-B.). — Protein-losing enteropathy in sprue syndrome.
Lancet, 1960, **2**, 1366-8.
462. PASTAN (I.). — Absorption and secretion of iodide by the intestine of the rat.
Endocrinology, 1957, **61**, 93-7.
463. PAUL (O.), CASTLEMAN (B.) et WHITE (P.-D.). — Chronic constrictive pericarditis. A study of 53 cases.
Amer. J. med. Sci., 1948, **216**, 361-77.
464. PEARCE (K.-M.) et PERINPANAYAGAN (M.-S.). — Congenital idiopathic hypogammaglobulinaemia.
Arch. Dis. Childh., 1957, **32**, 422-30.
465. PELKONEN (R.), SIURALA (M.) et VUOPIO (P.). — Inherited Agammaglobulinemia with malabsorption and marked alterations in the gastrointestinal mucosa.
Acta med. scand., 1963, **173**, 549-55.
466. PETERS (J.-P.), BRUCKMAN (F.-S.) EISENMAN (A.-J.), HALD (P.-N.) et WAKEMAN (A.-M.). — The plasma proteins in relation to blood hydration. VI - Serum proteins in nephrotic edema.
J. clin. Invest., 1931, **10**, 941-73.
467. PETERSEN (V.-P.) et HASTRUP (J.). — Protein-losing enteropathy in constrictive pericarditis.
Acta med. scand., 1963, **173**, 401-10.
468. PETERSEN (V.-P.) et OTTOSEN (P.). — Albumin turnover and thoracic duct in constrictive pericarditis.
Acta med. scand., 1964, **176**, 335-44.

469. PETERSON (R.-D.-A.) et GOOD (R.-A.). — Antibodies to cow's milk proteins. Their presence and significance.
Pediatrics, 1963, **31**, 209-21.
470. PHILIPPS (R.-A.). — Water and electrolyte loss in cholera.
Fed. Proc., 1964, **23**, 705-12.
461. PIPER (D.-W.), STIEL (M.-C.) et BUILDER (J.-E.). — The electrophoresis of human gastric juice.
Gut, 1962, **3**, 349-60.
472. PITTMAN (F.-E.), DENNING (C.-R.) et BARKER (H.-G.). — Albumin metabolism in cystic fibrosis.
Amer. J. Dis Child., 1964, **108**, 360-5.
473. PITTMAN (F.-E.), HARRIS (R.-C.) et BARKER (H.-G.). — Transient edema and hypoproteinemia. Possible Ménétrier's disease.
Amer. J. Dis Child., 1964, **108**, 189-97.
474. Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease. Proc. International Symposium, Paris, 1961.
Publ. s. 1, direct. de M. Schwartz et P. Vésin.
Copenhagen, Munksgaard, 1962, 222 p.
475. PLAUTH (W.-H. jr), WALDMANN (T.-A.), WOCHNER (R.-D.), BRAUNWALD (N.-S.) et BRAUNWALD (E.). — Protein-losing enteropathy secondary to constrictive pericarditis in childhood.
Pediatrics, 1964, **34**, 636-48.
- 475 bis. PLAYOUST (M.-R.) et ISSELBACHER (K.-J.). — Studies of the intestinal absorption and intramucosal lipolysis of a medium chain triglyceride.
J. clin. Invest., 1964, **43**, 878-85.
476. PLENERT (W.), THIEMANN (H.-H.) et SCHILL (H.). — Exsudative Enteropathie bei einem Sympathoblastom der Nebenniere.
Arch. Kinderheilk., 1963, **168**, 285-93.
477. POLONOVSKI (C.) et GOMBAULT (Ph.). — Valeur du test au d-xylose en pédiatrie.
Ann. Pédiat., 1962, **9**, 102-11.
478. POLONOVSKI (C.) et POLONOVSKI (J.). — Physiologie et exploration de la digestion-absorption intestinale chez l'enfant.
Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue française (rapport), 19^e, Paris, 1963.
479. POMERANTZ (M.) et WALDMANN (T.-A.). — Systemic lymphatic abnormalities associated with gastrointestinal protein loss secondary to intestinal lymphangiectasia.
Gastroenterology, 1963, **45**, 703-11.
480. PRESS (E.-M.) et PORTER (R.-R.). — Isolation and characterization of fragments of human serum albumin containing some of the antigenic sites of the whole molecule.
Biochem. J., 1962, **83**, 172-80.
481. PRICE (D.-C.), COHN (S.-H.), WASSERMAN (L.-R.), REIZENSTEIN (P.-G.) et CRONKITE (E.-P.). — The determination of iron absorption and loss by whole body counting.
Blood, 1962, **20**, 517-31.
482. PURVES (L.-R.) et HANSEN (J.-D.-L.). — The nature of the hypoalbuminaemia of kwashiorkor.
S. Afr. med. J., 1962, **36**, 1047-50.
483. RAGINS (A.), FREUCH (A.), POLLARD (H.) et DICKASON (B.). — Distribution of ¹³¹I-polyvinylpyrrolidone in human after oral and intravenous administration.
Gastroenterology, 1961, **40**, 689-90.

484. RASKA (B.) et MASOPUST (J.-I.). — Zur Ätiologie der idiopathischen Hypoproteinämie im Kindesalter.
Ann. paediat. (Basel), 1962, **198**, 343-55.
485. RATHER (L.-J.). — Filtration, resorption, and excretion of protein by the kidney.
Medicine (Baltimore), 1952, **31**, 357-80.
486. RAVIN (H.-A.), SELIGMAN (A.-M.) et FINE (J.). — Polyvinylpyrrolidone as a plasma expander. Studies on its excretion, distribution and metabolism.
New Engl. J. Med., 1952, **247**, 921-9.
487. RAWSON (A.-J.). — Human bile proteins. I - proteins identified by antibody to human serum.
Clin. Chem., 1962, **8**, 310-7.
488. REEVE (E.-B.) et ROBERTS (J.-E.). — The catabolism of plasma albumin in the rabbit. Its rate and regulation.
J. gen. Physiol., 1959, **43**, 445-53.
489. REMINGTON (J.-S.). — Serum proteins and antibody activity in human nasal excretions.
J. clin. Invest., 1964, **43**, 1613-24.
490. REUBI (F.) et FANKHAUSER (S.). — Le métabolisme des protéines et des lipides au cours du syndrome néphrotique.
Congrès français de Médecine (Rapport), 34^e, Lyon, 1963.
491. RITTER (U.). — Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der exsudativen Enteropathie.
Klin. Wschr., 1963, **41**, 838.
492. ROBERTS (S.) et KELLEY (M.-B.). — Metabolism of plasma-proteins in vitro.
J. biol. Chem., 1956, **222**, 555-64.
493. ROGET (J.), BEAUDOING (A.), GILBERT (T.) et JOBERT (J.). — Hypotremie secondaire à une hypoprotéinémie chronique portant sur les fractions bêta et gamma-globulines, très améliorée par un régime sans gluten.
Pédiatrie, 1962, **17**, 433-6.
494. ROHN (R.-J.), BEHNKE (R.-H.) et BOND (W.-H.). — Acquired agammaglobulinemia with hypersplenism. (abst.).
J. Lab. clin. Med., 1954, **44**, 918.
495. RONCONI (G.) et FERRACIN (G.). — La prova da carico per os con aminoacidi nell'enteropatia essudativa.
Acta paediat. lat. (Reggio Emilia), 1963, **16**, 78-90.
496. RONCONI (G.) et FERRACIN (G.). — L'ipoproteinemia cosiddetta idiopatica nell'infanzia. Contributo ai suoi rapporti con l'enteropatia essudativa e col morbo celiaco. Considerazioni e ricerche cliniche su tre casi.
Minerva pediat., 1963, **15**, 633-47.
497. ROSECAN (M.), TROBAUGH (F.-E. jr) et DANFORTH (W.-H.). — Agammaglobulinemia in the adult.
Amer. J. Med., 1955, **19**, 303-13.
498. ROSEN (F.-S.), SMITH (D.-H.), EARLE (R. jr), JANEWAY (C.-A.) et GITLIN (D.). — The etiology of hypoproteinemia in a patient with congenital chylous ascites.
Pediatrics, 1962, **30**, 696-706.
499. ROSENFELD (S.), KATZ (J.) et SELLERS (A.-L.). — Effects of nephrectomy on I^{131} albumin turnover in the dog.
J. Lab. clin. Med., 1962, **59**, 381-6.
500. ROTEM (Y.) et CZERNIAK (P.). — Gastrointestinal protein leakage in celiac disease. As studied by labeled P. V. P.
Amer. J. Dis. Child., 1964, **107**, 58-66.

501. ROTHSCHILD (M.-A.), BAUMAN (A.), YALOW (R.-S.) et BERSON (S.-A.). — Tissue distributional I^{131} labeled human serum albumin following intravenous administration.
J. clin. Invest., 1955, **34**, 1354-8.
502. ROTHSCHILD (M.-A.), SCHREIBER (S.-S.), ORATZ (M.) et Mc GEE (H.-L.). — The effects of adrenocortical hormones on albumin metabolism studied with albumin- I^{131} .
J. clin. Invest., 1958, **37**, 1229-35.
503. ROTHSCHILD (M.-A.), ORATZ (M.), WIMER (E.) et SCHREIBER (S.-S.). — Studies on albumin synthesis: the effects of dextran and cortisone on albumin metabolism in rabbits studied with albumin I^{131} .
J. clin. Invest., 1961, **40**, 545-54.
504. ROTHSCHILD (M.-A.), ORATZ (M.), FRANKLIN (E.-C.) et SCHREIBER (S.-S.). — The effect of hyper-gamma-globulinemia on albumin metabolism in hyperimmunized rabbits studied with albumin- I^{131} .
J. clin. Invest., 1962, **41**, 1564-71.
505. ROYER (P.). — Hypoprotéinémie chronique idiopathique portant sur les fractions albumines et gammaglobulines, liée à une intolérance au gluten.
Ann. Pédiat., 1960, **36**, 231-5.
506. ROYER (P.). — Démembrement des hypoprotéinémies chroniques idiopathiques de l'enfant.
In: Journées Pédiatriques, 1960, Paris, E. Lanord, 1960, p. 39-42.
507. RUBIN (C.-E.), BRANDBOG (L.-L.), PHELPS (P.-C.) et TAYLOR (H.-C. jr.). — Studies of celiac disease. I - The apparent identical and specific nature of duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue.
Gastroenterology, 1960, **38**, 28-49.
508. RUBIN (C.-E.), BRANDBOG (L.-L.), PHELPS (P.-C.), TAYLOR (H.-C. jr.), MURRAY (C.-V.), STEMLER (R.), HOWRY (C.) et VOLWILER (W.). — Studies on celiac disease. II - The apparent irreversibility of the proximal intestinal pathology in celiac disease.
Gastroenterology, 1960, **38**, 517-32.
509. RUBINI (M.-E.) et SHEEHY (T.-W.). — Exudative enteropathy. I - A comparative study of $Cr^{51}Cl$ and I^{131} P. V. P.
J. Lab. clin. Med., 1961, **58**, 892-901.
510. RUBINI (M.-E.) SHEEHY (T.-W.), MERONEY (W.-H.) et LOURO (J.). — Exudative enteropathy. II - Observations in tropical sprue.
J. Lab. clin. Med., 1961, **58**, 902-7.
511. RUSSELL (I.-S.) et BURNETT (W.). — The proteins of human bile.
Gastroenterology, 1963, **45**, 730-9.
512. RUYTERS (L.), BRASSINE (A.) et LISIN (N.). — Un cas d'hypoprotéinémie idiopathique avec stéatorrhée par obstruction lymphatique probable.
Acta gastro-ent. belg., 1964, **27**, 505-18.
513. SABIN (F.-R.). — The origin and development of the lymphatic system. Baltimore, The John Hopkins Press, 1913, 96 p.
514. SACREZ (R.), WILLARD (D.), BEAUVAIS (P.) et KORN (R.). — Etude des troubles digestifs et respiratoires dans un cas de lymphocytophtisie du nourrisson.
Arch. franç. Pédiat., 1963, **20**, 401-16.
515. SAKULA (J.) et SHINER (M.). — Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa.
Lancet, 1957, **2**, 876-7.
516. SALVESEN (H.-A.) et BOE (J.). — Chronic edema of unknown origin.
Acta med. scand., 1937, **93**, 228-36.

517. SANFORD (J.-B.), FAVOUR (C.-B.) et TRIBEMAN (M.-S.). — Absence of serum gamma-globulins in an adult.
New Engl. J. Med., 1954, **250**, 1027-9.
518. SASLAW (S.) et WALL (R.-L.). — Adult agammaglobulinemia. (abst.).
J. Lab. clin. Med., 1954, **44**, 925-6.
519. SCHICK (B.) et GREENBAUM (J.-W.). — Oedema with hypoproteinemia due to a congenital defect in protein formation.
J. Pediat., 1945, **27**, 241-5.
520. SCHOENBERGER (J.-A.), KARK (R.-M.), KROLL (G.) et ECKERT (E.). — Endothelial permeability in man studied with albumin- I^{131} injected intravenously or intraperitoneally. (abst.).
J. clin. Invest., 1953, **32**, 601.
521. SCHÖNENBERG (H.). — Essentielle Hypoproteinämie mit Tetanie.
Ann. paediat. (Basel), 1954, **182**, 355-72.
522. SCHUBERT (W.-K.) et LAHEY (M.-E.). — Copper and protein depletion complicating hypoferric anemia of infancy.
Pediatrics, 1959, **24**, 710-33.
523. SCHWARTZ (M.) et THOMSEN (B.). — Idiopathic or hypercatabolic hypoproteinaemia. Case examined by I^{131} -labelled albumin.
Brit. med. J., 1957, **1**, 14-7.
524. SCHWARTZ (M.) et JARNUM (S.). — Gastrointestinal protein loss in idiopathic hypercatabolic hypoproteinemia.
Lancet, 1959, **1**, 327-30.
525. SCHWARTZ (M.) et JARNUM (S.). — Protein-losing gastroenteropathy.
Dan. med. Bull., 1961, **8**, 1-10.
526. SCHWARTZ (M.-J.). — Steatorrhea and hypoalbuminemia in cirrhosis with ascites.
Amer. J. dig. Dis., 1964, **9** (n. s.), 128-37.
527. SCUDAMORE (H.-H.) et GREEN (P.-A.). — Secondary malabsorption syndromes of intestinal origin.
Postgrad. Med., 1959, **26**, 340-51.
528. SEAR (H.), ALLEN (T.-H.) et GREGERSEN (M.-I.). — Simultaneous measurement in dogs of plasma volume with I^{131} human albumin and T1824 with comparisons of their long term disappearance from the plasma.
Amer. J. Physiol., 1953, **175**, 240-2.
529. SELLERS (A.-L.). — The mechanism and significance of protein excretion by the normal kidney.
Arch. intern. Med., 1956, **98**, 801-6.
530. SELLERS (A.-L.), KATZ (J.) et ROSENFELD (S.). — Plasma albumin catabolism in experimental nephrosis.
Nature (Lond.), 1961, **192**, 562-3.
531. SERVELLE (M.) et DEYSSON (M.). — Reflux of the intestinal chyle in the lymphatics of the leg.
Ann. Surg., 1951, **133**, 234-9.
532. SEWELL (P.), COOKE (W.-T.), COX (E.-V.) et MEYNELL (M.-J.). — Milk intolerance in gastrointestinal disorders.
Lancet, 1963, **2**, 1132-5.
533. SHAHIDI (N.-T.), DIAMOND (L.-K.) et SHWACHMAN (H.). — Anemia associated with protein deficiency. A study of two cases with cystic fibrosis.
J. Pediat., 1961, **59**, 533-42.
534. SHAW (R.-S.) et MAYNARD (E.-P.). — Acute and chronic thrombosis of mesenteric arterius associated with malabsorption: report of two cases successfully treated by thromboendarterectomy.
New Engl. J. Med., 1958, **258**, 874-8.

535. SHELDON (W.). — Celiac disease.
Pediatrics, 1959, **23**, 132-45.
536. SHERLOCK (S.) et SHALDON (S.). — The aetiology and management of ascites in patients with hepatic cirrhosis: a review.
Gut, 1963, **4**, 95-105.
537. SHETLAR (M.-R.), PAYNE (R.-W.), STIDWORTHY (G.) et MOCK (D.-L.). — Absence of serum albumin associated with rheumatoid arthritis.
Ann. intern. Med., 1959, **51**, 1379.
538. SHINER (M.). — Duodenal and jejunal biopsies. I - A discussion of the method, its difficulties and applications.
Gastroenterology, 1957, **33**, 64-70.
539. SHINER (M.). — Problems in interpretation of intestinal mucosal biopsies.
J. Amer. med. Ass., 1964, **188**, 45-8.
540. SHOHL (J.), MORRISON (E.-G.), FAHEY (J.-L.) et SCHMIDT (P.-J.). — The relation of isohemagglutinin levels to gamma globulin changes in disease.
J. Lab. clin. Med., 1962, **59**, 753-9.
541. SIGUIER (F.), BETOURNE (Cl.), LEVY (R.), HARTMANN (L.), GUEDON (J.) et ROBEL (P.). — Les agammaglobulinémies dites « acquises » de l'adulte avec splénomégalie.
Sem. Hôp. Paris, 1958, **34**, 784-93.
542. SLEISENGER (M.-H.), ALMY (T.-P.) et BARR (D.-P.). — Sprue syndrome secondary to lymphoma of small bowel.
Amer. J. Med., 1953, **15**, 666-74.
543. SLEISENGER (M.-H.). — Clinical and metabolic studies in nontropical sprue.
New Engl. J. Med., 1961, **265**, 49-56.
544. SOERDEL (K.-H.) et INGELFINGER (F.-J.). — Proteins in serum and rectal mucus of patients with ulcerative colitis.
Gastroenterology, 1961, **40**, 37-46.
545. SOOTHILL (J.-F.). — The concentration of gamma-globulin and gamma-macroglobulin in the serum of patients with hypogammaglobulinemia.
Proc. roy. Soc. Med., 1962, **55**, 395-7.
546. SPARCHEZ (T.), GHEORGHIESCO (M.), MERCULIEV (El.) et VASILESCO (V.-V.). — Contributions à l'étude du métabolisme protéinique au cours de l'hépatite chronique à l'aide de la sérum albumine marquée à l'iode-131.
Rev. int. Hépat., 1963, **13**, 15-21.
547. SPELLBERG (M.-A.) et BAKER (L.). — Symposium on gastrointestinal diseases: gastritis: its clinical significance with special emphasis on tumor-simulating variety.
M. Clin. N. Amer., 1953, **37**, 41-61.
548. SPERRY (W.-M.). — Lipid excretion. VIII - The lipid content of the intestinal mucosa.
J. biol. Chem., 1932, **96**, 759-68.
549. SPERRY (W.-M.) et ANGEVINE (R.-W.). — Lipid excretion. IX ? The secretion of lipids into the intestine.
J. biol. Chem., 1932, **96**, 769-86.
- 549 bis. SPIRO (H.-M.), FILIPE (M.-I.), STEWART (J.-S.), BOOTH (C.-C.) et PEARSE (A.-G.-E.). — Functional histochemistry of the small bowel mucosa in malabsorptive syndromes.
Gut, 1964, **5**, 145-54.
550. STADLER (H.) et STINGER (D.). — Case of Pick's syndrome as basis for study of hypoproteinemia.
J. Pediat., 1941, **18**, 84-94.

551. STANDER (R.-W.), Mc NUTT (C.-C.), BARTON (D.-M.) et WERTS (C.-E.). — Characterization of proteins of human amniotic fluid by means of paper electrophoresis.
Amer. J. clin. Path., 1964, **42**, 125-9.
552. STEIGMANN (F.), HYMAN (S.) et KANNAPEL (W.-L.). — Large gastric rugae: benign or malignant.
Gastroenterology, 1957, **32**, 72-84.
553. STEINFELD (J.-L.), DAVIDSON (J.-D.) et GORDON (R.-S. jr). — A mechanism for hypoalbuminemia in patients with ulcerative colitis and regional enteritis. (abst.).
J. clin. Invest., 1957, **36**, 931.
554. STEINFELD (J.-L.), GREENE (F.-E.), TABERN (D.-L.), PATON (R.-R.) et FLICK (A.-L.). — Degradation of iodinated human serum albumin prepared by various procedures.
J. Lab. clin. Med., 1958, **51**, 756-66.
555. STEINFELD (J.-L.) et WALDMANN (T.-A.). — Idiopathic hypoalbuminemic syndromes; differentiation of excessive destruction from deficient production.
Clin. Res., 1958, **6**, 209.
556. STEINFELD (J.-L.). — Difference in daily albumin synthesis between normal men and women as measured with I^{131} labelled albumin.
J. Lab. clin. Med., 1960, **55**, 904-11.
557. STEINFELD (J.-L.), DAVIDSON (J.-D.), GORDON (R.-S. jr) et GREENE (F.-E.). — The mechanism of hypoproteinemia in patients with regional enteritis and ulcerative colitis.
Amer. J. Med., 1960, **29**, 405-15.
558. STOMPIEN (S.-J.), DAGRAZI (A.-E.), REINGOLD (I.-M.), HEISKELL (C.-L.), GOODMAN (J.-R.), BLOOM (A.) et WEAVER (D.-S.). — Hypertrophic hypersecretory gastropathy. Analysis of 15 cases and a review of the pertinent literature.
Amer. J. dig. Dis., 1964, **9** (n. s.), 471-93.
559. STERLING (K.). — The turnover rate of serum albumin in man as measured by I^{131} -tagged albumin.
J. clin. Invest., 1951, **30**, 1228-37.
560. STERNLIEB (I.) et SCHEINBERG (I.-H.). — Ceruloplasmin in health and disease.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1961, **94**, 71-6.
561. STERNLIEB (I.) et JANOWITZ (H.-D.). — Absorption of copper in malabsorption syndromes.
J. clin. Invest., 1964, **43**, 1049-55.
562. STOELINGA (G.-B.-A.), Van MUNSTER (P.-J.-J.) et SLOOFF (J.-P.). — Chylous effusions into the intestine in a patient with protein-losing gastroenteropathy.
Pediatrics, 1963, **31**, 1011-8.
563. STROHMMEYER (G.). — Exsudative Enteropathie.
Gastroenterologia (Basel), 1964, **101**, 323-9.
564. STURGEON (P.) et BRUBAKER (C.). — Copper deficiency in infants.
Amer. J. Dis. Child., 1956, **92**, 254-65.
565. SUMMERSKILL (W.-H.-J.) et MOERTEL (C.-G.). — Malabsorption syndrome associated with anicteric liver disease.
Gastroenterology, 1962, **42**, 389-92.
566. SUNDERMAN (F.-W. jr). — Studies of the serum proteins. VI - Recent advances in clinical interpretation of electrophoretic fractionations.
Amer. J. clin. Path., 1964, **42**, 1-21.

567. SVEJCAR (J.) et POKORNA (M.). — Signification des précipitines anti-gliadiniques dans le sérum des enfants atteints de la maladie coeliaque. Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue française (communication), 19^e, Paris, 1963.
568. SWAN (A.), ALLEN (G.-T.) et TANNER (N.-C.). — Hypoalbuminaemia in peptic ulcer. *Gastroenterologia* (Basel), 1963, **99**, 225-9.
569. SYMBAS (P.-N.) PUAYU (F.-A.) et SCOTT (H.-W. jr.). — Malabsorption syndrome secondary to jejunal stenosis and incomplete rotation of the colon. *Ann. Surg.*, 1964, **159**, 574-80.
570. TARVER (H.), ARMSTRONG (F.-B.) DEBRO (J.-R.) et MARGEN (S.). — Catabolism of plasma protein in the gut. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1961, **94**, 23-30.
571. TAYLOR (G.-W.), KINMONTH (J.-B.), ROLLINSON (E.), ROTBLAT (J.) et FRANCIS (G.-E.). — Lymphatic circulation studied with radioactive plasma protein. *Brit. med. J.*, 1957, **1**, 133-7.
572. TAYLOR (G.-W.), KINMONTH (J.-B.) et DANGERFIELD (W.-G.). — Protein content of oedema fluid in lymphoedema. *Brit. med. J.*, 1958, **1**, 1159-60.
573. THAYSEN (T.-E.-H.). — On Steatorrhoea. *Acta med. scand.*, 1926, suppl. 16, 384-96.
574. Thérapeutique par les inhibiteurs de trypsine et de plasmine. Les monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon. Publ. s. l. direct. de M. Girard et A. Bel. Lyon, Assoc. typographique lyonnaise, 1962, 157 p.
575. THOMPSON (W.-H.), ZIEGLER (M.) et Mc QUARRIE (I.). — A comparative study of the inorganic metabolism in nephrosis and in edema of undetermined origin. *Amer. J. Dis. Child.*, 1932, **44**, 650-2.
576. THOMPSON (W.-H.), Mc QUARRIE (I.) et BELL (E.-T.). — Edema associated with hypogenesis of serum proteins and atrophic changes in the liver, with study of water and mineral exchanges. *J. Pediat.*, 1936, **9**, 604-19.
577. TRAGGIS (D.-G.), RUTHIG (D.), SMITH (G.) et CLEVELAND (W.). — Hypogammaglobulinemia in a young girl. *Amer. J. Dis. Child.*, 1961, **102**, 8-16.
578. TRIER (J.-S.). — Studies on small intestinal crypt epithelium. II - Evidence for and mechanism of secretory activity by indifferntiated crypt cells of the human small intestine. *Gastroenterology*, 1964, **47**, 480-95.
579. TROELL (L.) et AABERG (B.). — Carbohydrate content of gastric juice after intravenous administration of partly hydrolysed, bacterial dextran to hospital cases. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1952, **4**, 355-8.
580. TUI (C.), BARTTER (F.-C.), WRIGHT (A.-M.) et HOLT (R.-B.). — Red cell reinfusion and the frequency of plasma donations. *J. Amer. med. Ass.*, 1944, **124**, 331-6.
581. ULLBERG (S.), BIRKE (G.), EWALDSSON (B.), HANSSON (E.), LILJEDHAL (S.-O.), PLANTIN (L.-O.) et WETTERFORS (J.). — The role to the gastrointestinal tract in the elimination of serum albumin. *Acta med. scand.*, 1960, **167**, 421-5.
582. ULSTROM (R.-A.), SMITH (N.-P.) et HEIMLICH (E.-M.). — Transient dysproteinemia in infants. I - Clinical studies, *Amer. J. Dis. Child.*, 1956, **92**, 219-53.

583. ULSTROM (R.-A.), NUKAMURA (K.) et HEIMLICH (E.-M.). — Transient dysproteinemia in infants. II - Studies of protein metabolism using amino-acid isotopes.
Amer. J. Dis. Child., 1957, **93**, 536-47.
584. VARAY (A.), ORCEL (L.), PERIER (E.), BLONDON (J.), DURAND (F.) et ROLAND (J.). — La malabsorption d'origine vasculaire (Contribution à l'étude des artériopathies ostiales mésentériques supérieures et des ulcères primitifs du grêle).
Arch. Mal. Appar. dig., 1964, **53**, 937-58.
585. VAUX-SAINT-CYR (Ch. de) et HERMANN (G.). — La filtration glomérulaire des protéines urinaires d'origine sérique.
J. Urol. Néphrol., 1963, **69**, 49-52.
586. VEDOVINI (F.), CORDEIRO-GUERRA (W.) et BENEDETTI (P.-A.). — Permeabilità intestinale al polivinilpirrolidone- I^{131} in alcune affezioni mediche e chirurgiche dell'infanzia.
Riv. Clin. pediat., 1962, **70**, 450-4.
587. VESIN (P.), GALLOUDEC (Ch.), VALLA (A.) et CATTAN (R.). — Hypogammaglobulinémie et réticulose.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, **17-18**, 437-46.
588. VESIN (P.), TROUPEL (S.), ACAR (J.), RENAULT (H.), DESBUSQUOIS (G.) et CATTAN (R.). — Entéropathie avec perte de protéines et stéatorrhée. Etude par le P. V. P.- I^{131} , et la trioléine I^{131} . Action du régime sans gluten.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1960, **76**, 261-71.
589. VESIN (P.). — Action favorable non spécifique du régime sans gluten dans les stéathorrhées. (abst.).
Arch. Mal. Appar. dig., 1961, **50**, 1276.
590. VESIN (P.), TROUPEL (S.), RENAULT (H.) et CATTAN (R.). — Etude du mécanisme de l'hypoprotéinémie dans les affections digestives par le test au P. V. P.- I^{131} .
Arch. Mal. Appar. dig., 1961, **50**, 1173-5.
591. VESIN (P.), MILHAUD (G.) et CATTAN (R.). — Deux aspects du syndrome de malabsorption intestinale.
Arch. Mal. Appar. dig., 1963, **52**, 331-7.
- 591 bis. VESIN (P.), MILHAUD (G.), DESBUSQUOIS (G.) et VIGUIE (R.). — Fistule lymphojejunale, entraînant une perte de protéines et de calcium dans les selles.
Soc. nat. franç. Gastro-ent., 9 novembre 1964.
592. VOLWILER (W.), GOLDSWORTHY (P.-D.), Mc MARTIN (M.-P.), WOOD (P.-A.), MACKAY (I.-R.) et FREMONT-SMITH (K.). — Biosynthetic determination with radioactive sulfur of turn-over rates of various plasma proteins in normal and cirrhotic man.
J. clin. Invest., 1955, **34**, 1126-46.
593. WAGNER (H.-N. jr). — An outline of the use of radioisotopes techniques in medical diagnosis.
Amer. J. med. Sci., 1964, **247**, 601-32.
594. WALDMANN (T.-A.). — Gastrointestinal protein loss demonstrated by Cr^{51} -labelled albumin.
Lancet, 1961, **2**, 121-3.
595. WALDMANN (T.-A.), STEINFELD (J.-L.), DUTCHER (T.-F.), DAVIDSON (J.-D.) et GORDON (R.-S. jr). — The role of the gastrointestinal system in « idiopathic hypoproteinemia ».
Gastroenterology, 1961, **41**, 197-207.
596. WALDMANN (T.-A.), GORDON (R.-S. jr) et ROSSE (W.). — Studies on the metabolism of the serum proteins and lipids in a patient with analbuminemia.
Amer. J. Med., 1964, **37**, 960-8.

597. WALDMANN (T.-A.) et LASTER (L.). — Abnormalities of albumin metabolism in patients with hypogammaglobulinemia.
J. clin. Invest., 1964, **43**, 1025-35.
598. WALTER (H.). — Protein catabolism.
Nature (Lond.), 1960, **188**, 643-5.
599. WAREMBOURG (H.), BISERTE (G.), HAVEZ (R.) et STALNIKIEWICZ (G.). — Etude d'un cas de carence dissociée en anticorps de l'adulte âgé. Essai de classification des déficits en anticorps circulants.
Lille méd., 1963, **8**, 147-56.
600. WARWICK (W.-J.). — Chylous ascites and lymphedema.
Amer. J. Dis. Child., 1959, **98**, 317-29.
601. WASSERMAN (K.) et MAYERSON (H.-S.). — Exchange of albumin between plasma and lymph.
Amer. J. Physiol., 1951, **165**, 15-26.
602. WASSERMAN (K.), LOEB (M.) et MAYERSON (H.-S.). — Capillary permeability to macromolecules.
Circulat. Res., 1955, **3**, 594-603.
603. WATERLOW (J.-C.), CRAVIOTO (J.) et STEPHEN (J.-M.-L.). — Protein malnutrition in man.
Advanc. Protein Chem., 1960, **15**, 131-238.
604. WEINTRAUB (G.) et GELB (A.). — Exudative gastropathy due to giant hypertrophy of gastric mucosa.
Amer. J. dig. Dis., 1961, **6** (n. s.), 526-33.
605. WELCH (C.-S.) ADAMS (M.) et WAKEFIELD (E.-G.). — Metabolic studies on chronic ulcerative colitis.
J. clin. Invest., 1937, **16**, 161-8.
606. WENZL (H.), GANZONI (A.), SIEGENTHALER (W.), ROSENEMUND (H.), CURTIUS (H.-Ch.), SPÜHLER (O.) et KAISER (E.). — Symptomatischer Eiweissverlust bei enteraler Lymphfistel.
Dtsch. med. Wschr., 1964, **89**, 1247-50.
607. WETTERFORS (J.), GULLBERG (R.), LILJEDAHN (S.-O.), PLANTIN (L.-O.), BIRKE (G.) et OLHAGEN (B.). — Role of the stomach and small intestine in albumin breakdown.
Acta med. scand., 1960, **168**, 347-63.
608. WETTERFORS (J.), LILJEDAHN (S.-O.), PLANTIN (L.-O.) et BIRKE (G.). — Catabolism and distribution of albumin in gastric cancer.
Acta med. scand., 1962, **172**, 163-86.
609. WETTERFORS (J.), LILJEDAHN (S.-O.), PLANTIN (L.-O.) et BIRKE (G.). — Hypoalbuminaemia in ulcerative colitis and certain forms of enteritis. Clinical and pathophysiological aspects.
Acta med. scand., 1963, **174**, 529-49.
610. WHIPPLE (G.-H.) et ROBSCHT-ROBBINS (F.-S.). — Anemia plus hypoproteinemia in dogs. Various proteins in diet shows various patterns in blood protein production, beef muscle, egg, lactalbumin, fibrin, viscera and supplements.
J. exp. Med., 1951, **94**, 223-42.
611. WIENER (A.-S.). — The half-life of passively acquired antibody globulin molecules in infants.
J. exp. Med., 1951, **94**, 213-21.
612. WILKINSON (P.) et SHERLOCK (S.). — The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis.
Lancet, 1962, **2**, 1125-9.
613. WILSON (J.-F.), HEINER (D.-C.) et LAHEY (M.-E.). — Studies on iron metabolism. I - Evidence of gastrointestinal dysfunction in infants with iron deficiency anemia.
J. Pediat., 1962, **60**, 787-99.

614. WILSON (J.-F.), HEINER (D.-C.) et LAHEY (M.-E.). — Milk-induced gastro-intestinal bleeding in infants with hypochromic microcytic anemia.
J. Amer. med. Ass., 1964, **189**, 568-72.
615. WILSON (M.-H.) et PRINGLE (B.-H.). — Experimental studies of the agar-plate precipitin test of Outcherlony.
J. Immunol., 1954, **73**, 232-43.
616. WILSON (S.-J.) et WALZER (M.). — Absorption of undigested proteins in human beings; absorption of unaltered egg protein in infants and in children.
Amer. J. Dis. Child., 1935, **50**, 49-54.
617. WILSON (T.-H.). — Intestinal absorption.
Philadelphia-London, W. B. Saunders C°, 1962, 263 p.
618. WISER (W.-C.) et BEIER (F.-R.). — Albumin in the meconium of infants with cystic fibrosis: a preliminary report.
Pediatrics, 1964, **33**, 115-9.
619. WOLFF (H.-P.). — Eiweissmangelsyndrom bei exsudativer Enteropathie.
Klin. Wschr., 1962, **40**, 400-11.
620. WOLFF (O.-H.). — Veno-occlusive disease (seneciosis) and protein-losing enteropathy.
Acta paediat. (Basel), 1961, **50**, 211-2.
621. WOLLAEGER (E.-E.), LUNDBERG (W.-O.), CHIPAULT (J.-R.) et MASON H.-L.). — Fecal and plasma lipids. A study of 2 normal human adults taking (1) a diet free of lipid and (2) a diet containing triolein as the only lipid.
Gastroenterology, 1953, **24**, 422-36.
622. WOLLAEGER (E.-E.) et GREEN (P.-A.). — Idiopathic nontropical sprue malabsorption syndrome).
Amer. J. Gastroent., 1961, **35**, 569-84.
623. WOLLHEIM (F.-A.), BELFRAGE (S.), COSTER (C.) et LINDHOLM (H.). — Primary « acquired » hypogammaglobulinemia. Clinical and genetic aspects of nine cases.
Acta med. scand., 1964, **176**, 1-16.
624. WUHRMANN (F.). — Albumindoppelzacken als vererbare Bluteiweiss-anomalie.
Schweiz. med. Wschr., 1959, **89**, 150-2.
625. WUHRMANN (F.) et WUNDERLY (Ch.). — Les protéines du sang humain.
Trad. P. Grabar et P. Eyquem.
Paris, Flammarion, 1961, 512 p.
626. WYERS (P.-J.-H.) et Van MUNSTER (P.-J.-J.). — The disappearance of Evans blue dye from the blood in normal and nephrotic subjects.
J. Lab. clin. Med., 1961, **58**, 375-85.
627. YALOW (R.) et BERSON (S.). — Chemical and biological alterations induced by irradiation of I^{131} labeled human serum albumin.
J. clin. Invest., 1957, **36**, 44-50.
628. YUILE (C.-L.), LAMSON (B.-G.), MILLER (L.-L.) et WHIPPLE (G.-H.). — Conversion of plasma protein to tissue protein without evidence of protein breakdown. Results of giving plasma protein labeled with carbon 14 parenterally to dogs.
J. exp. Med., 1951, **93**, 539-57.
629. ZINNEMAN (H.-H.) et HALL (W.-H.). — Steathorrhoea and probable tuberculosis with acquired hypogammaglobulinemia.
Amer. Rev. Tuberc., 1956, **74**, 773-82.

630. ZIPURSKY (A.), DEMPSEY (H.), MARKOWITZ (H.), CARTWRIGHT (G.) et WINTROBE (M.-M.). — Studies on copper metabolism. XXIV - Hypocupremia in infancy.
Amer. J. Dis. Child., 1958, **96**, 148-58.
631. ZUIDEMA (G.-D.). — Surgical management of Superior mesenteric arterial emboli.
Arch. Surg., 1961, **82**, 267-74.

Nous exprimons ici toute notre gratitude à l'égard de Mlle G. KOEST, bibliothécaire à la Faculté, ainsi qu'à tout le personnel de la Bibliothèque, pour l'aide qu'ils nous ont apportée.

Vu :

Nancy, le mai 1965.

Prof. N. NEIMANN.

VU ET APPROUVÉ :

Nancy, le mai 1965.

Le Doyen,
Prof. A. BEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le mai 1965.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
P. IMBS.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1

1^{re} PARTIE

Les protéines du plasma et leur métabolisme

CHAPITRE 1: Les protéines du plasma	5
CHAPITRE 2: Circulation des protéines du plasma dans l'organisme	13
CHAPITRE 3: Le catabolisme des protéines plasmatiques ...	17
CHAPITRE 4: Les protéines du plasma et le tube digestif ..	23

2^e PARTIE

Méthodes de détection d'une déperdition exagérée de protéines plasmatiques dans le tube digestif

CHAPITRE 1: Méthodes utilisant des protéines plasmatiques marquées	39
CHAPITRE 2: Méthodes utilisant des macromolécules de synthèse	50
CHAPITRE 3: Recherche directe d'une déperdition exagérée de protéines plasmatiques dans le tractus gastro-intestinal	66

3^e PARTIE

Les gastro-entéropathies exsudatives chez l'enfant

CHAPITRE 1: Hypoprotéinémie idiopathique et gastro-entéropathie exsudative apparemment primitive	91
CHAPITRE 2: Les gastro-entéropathies exsudatives au cours de maladies caractérisées	100

	Pages
CHAPITRE 3: Observations personnelles	122
CHAPITRE 4: La gastro-entéropathie exsudative dans les syndromes néphrotiques	146

4^e PARTIE

*Mécanisme de la déperdition gastro-intestinale
des protéines plasmatiques*

CHAPITRE 1: La déperdition physiologique des protéines plasmatiques	169
CHAPITRE 2: Les déperditions digestives pathologiques de protéines plasmatiques	174
CHAPITRE 3: Conséquences thérapeutiques	182
CONCLUSIONS	184
BIBLIOGRAPHIE	187

Imprimerie Georges Thomas - Nancy
Dépôt légal III-1965 - N° 679

